

ACTA

LITTERARUM AC SCIENTIARUM REG. UNIVERSITATIS HUNG. FRANCISCO-JOSEPHINAE

Sectio : MEDICORUM.

Redigunt : N. JANCsó — L. JANKOVICH.

TOM. II.

HISTOCHEMIAI TANULMÁNYOK CHEMOTHERAPIÁS ARSENOBENZOL SZÁRMAZÉKOK VISEL- KEDÉSÉRŐL EMBERI ÉS ÁLLATI SZERVEZETBEN.

IRTA :

Ifj. JANCsó MIKLÓS.

Dr. ISSEKUTZ BÉLA EGYET. TANÁR ELŐSZAVÁVAL.

HISTOCHEMISCHE STUDIEN ÜBER DAS VERHALTEN CHEMOTHERAPEUTISCHER ARSENOBENZOLDERIVATE IM MENSCHLICHEN UND TIERISCHEN ORGANISMUS.

Von NIKOLAUS JANCsó jun.

MIT EINEM VORWORT

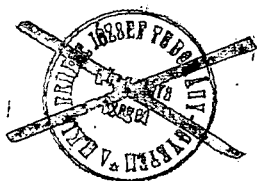
VON

Prof. BÉLA ISSEKUTZ.

KIADJA : A M. KIR. FERENCZ JÓZSEF-TUD. EGYETEM BARÁTAIÁK EGYESÜLETE.

EDITOR : SODALITAS AMICORUM UNIVERSITATIS FRANCISCO-JOSEPHINAE.

SZEGED, 1928.



50283



ELŐSZÓ.

A gyógyszerek hatás-mechanismusának megértéséhez feltétlenül szükséges azok szervezetben való viselkedésének, megoszlásának tanulmányozása, hatóhelyének megismerése. E célokra eddig túlnyomólag biológiai és kémiai vizsgáló módszerek voltak használatosak, melyek segítségével a gyógyszerek sorsát a szervezetben elég jól lehet kísérni; meg lehet állapítani, hogyan oszlik meg a gyógyszer az egyes szervek között, melyik szervben halmozódik fel, stb.; azonban ilyen módon arra a legfontosabb kérdésre, hogy egy bizonyos szervben belül melyik az a sejtfeleség, melyik az a mikroszkopos szöveti structura, amelyik a gyógyszert megköti: nem nyerhetünk felvilágosítást. Ezt csak szövettani mikroszkopi vizsgálattal érhetjük el és csakis akkor, hogyha a vizsgált hatóanyag festék, melynek színe a hatóhelyet megfesti, vagy pedig, ha olyan mikrochemiai reakcióval rendelkezünk, amely a hatóanyagnak a sejtben, a szövetstrukturákban való kimutatását lehetővé teszi.

Nem véletlen az, hogy Ehrlich Pál első tanulmányait a gyógyszerek megoszlásáról vitál-festékekkel végezte és ezekből szűrte le azokat az alapelveket, amelyek a későbbi korszakalkotó kutatásaira irányadók voltak. Nem véletlen, hogy az első chemotherapeuticus vizsgálatok is épen festékekkel végeztek, mert hiszen óriási előnyt, könnyítést jelent a kutatónak a vitál-festékekkel való dolgozás, amelyeknél egyszerű mikroszkopi vizsgálattal legtűzetesebben megfigyelheti hatóanyagának a sorsát, megoszlását a szervezetben s ezzel a hatás mechanizmusát kiderítheti.

A chemotherapiás kutatás azonban csakhamar rátért a nem festékjellegű vegyületek hatásának tanulmányozására is

és a legnevezetesebb chemotherapeutikumok, melyeket előállítani sikerült, történetesen épen ilyen szintelen, vagy alig színes anyagok sorából kerültek ki. Ezzel azonban elveszett az a biztos bázis, az a könnyű vizsgáló módszer, mely a vitál-festékekkel való dolgozásban annyira gyümölcsözőnek bizonyult.

Ez a magyarázata annak, hogy jóllehet már 17 év telt el a Salvarsan előállítása óta, mégis minden kutatás dacára, a Salvarsan és derivatumainak eloszlási és hatás-mechanismusa még mindig megoldatlan problema. Bár a magas tőkélyre emelt chemiai vizsgálatok bizonyos mértékig kiderítették a Salvarsannak a szervezetben való megoszlását, sorsát, kiürülését, stb., mégis ezek a viszonylag durva módszerek a Salvarsan megoszlásának finomabb körülményeire felvilágosítást nem adhatnak.

Ennek a hiánynak pótlására már többen próbálkoztak a Salvarsan histochemiai kimutatásával. Sikertelenül!

Ez a füzet megoldja ezt az egész chemotherapiiai kutatásra nagy horderejű feladatot, mert ifjú Jancsó Miklósnak sikerült elsőízben olyan módszert kidolgoznia, mellyel a Salvarsan a szövetekben, sejtekben kimutatható, mikroskóppal felismerhető. Ennek a módszernek birtokában, négy dolgozat keretében, máris egy sereg olyan problémát old meg, melyekkel szemben eddig tehetetlenül álltunk; ezzel a módszerrel a Salvarsan hatás-mechanismusára olyan fényt vetett, mely az ezen kérdésben uralkodó nagy sötétségnek felderítését a leg-hathatósabbban elősegíti. Kideríti azokat a vegyi, szerkezetbeli sajátságokat és fizikochemiai tulajdonságokat, melyek az arsenobenzolok szervezetben való viselkedését, megoszlását, sorsát megszabják. A sokat vitatott heveny méreghatások (salvarsan-shock) okait egyenesen szemünk elé tárja. Rámutat azokra a körülményekre, amelyek a toxicitásbeli különbségeket megmagyarázzák és egyben a toxicitást csökkentő anyagok védő szerepének mibenlétét is megmagyarázza; fényt derít a reticuloendothel-nek és anyagfaló működésének szerepére a Salvarsan chemotherapeutikus hatásában; stb.

Kétségtelen, hogy ez a módszer a Salvarsan kutatásoknak egészen új, tág területét nyitja meg, mely még nagyon sok értékes gyümölcsöt fog teremni.

A Természettudományi Kongresszus munkálataiban 2 év előtt rámutattam arra, hogy hazánkban chemotherapeutikus kutatások alig folynak. Úgy érzem, hogy ez a füzet a magyar tudománynak méltó székfoglalójúl tekinthető, amely azt biztató siker reményében vezeti be a chemotherapeutikus kutatások tereén is a kultur nemzetek munkájába, versenyébe.

Szeged, 1928. márc. 1.

Dr. Issekutz Béla.
egyet. ny. r. tanár.

I—IV. RÉSZBEN.

	Oldal
I. Salvarsan és rokon arsenobenzolderivatok biológiai vizsgál- latának új módja histochemiai módszerrel	7
— Eine neue histochemische Methode zur biologischen Unter- suchung des Salvarsan und verwandter Arsenobenzolderi- vate.	
Zusammenfassung der Resultate	35
II. A chemoherapiás arsenobenzol vegyületek distribúciójának chemiai, physikochemiai és physiológiai feltételei	41
— Die chemischen, physikochemischen und physiologischen Bedingungen der Distribution der chemotherapeutischen Arsenobenzolverbindungen	
Zusammenfassung der Resultate	80
III. A chemoherapiás arsenobenzolszármazékok mérgező hatá- sának szövettanilag kimutatható alapjai különös tekintettel a shock-hatásra	85
— Die histologisch nachweisbaren Grundlagen der Giftwir- kung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate mit besonderer Rücksicht auf die Shockwirkung.	
Zusammenfassung der Resultate	182
IV. A chemoherapiás arsenobenzolszármazékok reticuloendo- thelialis halmozódásának jelentősége a chemoherapiás ha- tás szempontjából	199
— Die Bedeutung der retikuloendothelialen Speicherung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate vom Stand- punkt der chemotherapeutischen Wirkung.	
Zusammenfassung der Resultate	238

I. RÉSZ.

**Salvarsan és rokon arsenobenzolderiva-
tumok biológiai vizsgálatának új módja
histochemiai módszerrel.**

	Oldal
I. A módszer technikai kivitele	12
II. A módszer teljesítőképességének határai, az alapját képező reactio mibenléte és a specificitás kérdése	15
III. Az arsenobenzolhalmozás morphológiája. A különböző arsenoderivatok histologiai képe egérszervekben	18
IV. Histologiai salvarsankimutatás embereknél	27
V. Szintelen organikus anyagok láthatóvá tétele a testben. Eredmények és kilátások	30
Összefoglalás	32
Eine neue histochemische Methode zur biologischen Untersuchung des Salvarsan und verwandter Arsenobenzolderivate (Zusammenfassung der Resultate)	35
Irodalom	39

Míg az azo-csoport erős chromophor és az azobenzol derivatumaik közül kitűnő vitalis festékek kerültek ki, addig az arsen megfelelő vegyületének: az arsenobenzolnak a derivatumaik vitalis festőerővel nem bírnak és ennél fogva azok a testbe való befecskendezés után eltűnnek a vizsgáló szeme elől. *Ez a körülmény az érthető oka annak, hogy a chemotherapiás arsenobenzolderivatumok (Salvarsanderivatumok) esetében a bekebelezett gyógyszer további sorsáról biztosat sokkal kevesebbet tudunk, mint az azovegyületek vagy más olyan anyagok sorsáról, amelyek az élő testen való áthaladásuk közben színes voltuknál, vagy fénytörési különbözetnél fogva a mikroskoppal tovább követhetők vagy pedig histochemiai reactio útján könnyedén színezhetők a sejtekben és a szövetekben (lipoidok, vas stb.).* Ezzel kapcsolatban az arsenobenzolok esetében el voltunk eddig zárva attól a lehetőségtől is, hogy a vitalis eloszlás befolyását a biológiai hatásokra avagy különféle beavatkozások hatását az arsenobenzoldistribúcióra, kísérletekben tanulmányozhassuk.

Nem rég említést tettem¹⁾ arról, hogy ha specialis kísérleti módszerrel kísérleti állatok reticuloendothelijét (R. E.) neosalvarsannal töltöttem meg, an. Gefrierschnitten aus der Leber gelang es mir, mit Glycerin-Ammoniak-Ag. NO₂ das Vorhandensein von Salvarsan in den Sternzellen mikrochemisch nachzuweisen“ és tovább azt a következtetést vontam le, hogy: „Diese schwarze Reaktion ist also leicht auslösbar, wenn in den Zellen Salvarsan granula vorhanden sind, sie scheint daher zur Lösung jener wichtigen Frage geeignet, wie sich Salvarsan zum R. E. verhält“. — További vizsgálataim ebben az irányban teljes sikerre vezettek.

A f. évi X. internat. zoológiai congressussal kapcsolatban üléselő internat. experimentalis cytológiai congressuson



(Budapest, 1927. szept. 3—10.) már arról számolhattam be,²⁾ hogy *sikerült kidolgoznom egy olyan mikrotechnikai módszert, amellyel a befecskendezett Salvarsanderivatumok állatok, sőt ember testében is, a sejtekben és a szövetekben láthatóvá tehetőek.* Demonstrált készítményeimen a különböző arsenoderivatumokat egér és patkány szerveiben époly világosan lehetett látni, mintha nem a csaknem színtelen arseno-vegyület, hanem valamely intenzív színű vitalis festék injiciáltatott volna előzőleg a testükbe. Rámutattam akkor arra is, hogy a vizsgált arsenvegyületek szöveti localisatiója bizonyos savanyú diszozfestékekéhez egészen hasonlóknak bizonyult.

Sikerült tehát a salvarsancsoport biológiai vizsgálása számára ugyanolyan kedvező optikai feltételeket előteremteni, amilyen kedvező feltételek különben csak a legjobb vitalis festékeinknél vannak adva.

A chemotherapia vonatkozásai a vitalis festészetéhez *Ehrlich* óta tisztán állanak előttünk. *Ehrlich* műveiben nevezetes fejtegetéseket találhatunk a biológiai hatás és a vitalis eloszlás összefüggéseiről, amit a vitalis festékeknel mikroskoppal közvetlenül tanulmányozhatunk. Az ő munkálataiban a vitalis festés nagy szerepet játszott s ezzel kapcsolatos az is, hogy az alkotó vegyész és a kísérleti gyógyászat épen a festékchemia területén forrottak össze közös munkára. Mégis azt kell megállapítanunk, hogy a mikroszkop a chemotherapiai problémák vizsgálatánál csak eleinte játszott nagyobb szerepet s ennek igen egyszerű oka van. A chemotherapia eleinte, — amint maga *Ehrlich* mondotta — *festéktherapia* volt. Később azonban a chemotherapiai kutatás az optimalisan ható szereket olyan vegyületek körében találta fel, melyeknek erős színe nincsen s az ilyen anyagokat azután láthatóvá tenni a testben ritkán sikerült. Ez volt a helyzet a chemotherapeuticumok classikus csoportjában: az arsenobenzolok esetében is. Világos volt, hogy valamely módszer ezeknek a vegyületeknek a láthatóvá tételére sejtekben és szövetekben, nagyot lendítene dinamikájuk vizsgálatán és megértésén — de a latens szöveti kép „előhívóját” nem sikerült megtalálni.

Egy ilyen módszer hiányát maga *Ehrlich* is érezte: az ő ösztönzésére és vezetése alatt próbálkozott *Stühmer*³⁾ az *Ehrlich*—*Bertheim*-féle reagenssel (paradimethylaminobenzal-

dehyd), de a Salvarsan *mikroskopos* kimutatására alkalmas módszert nem alkotott.*)

Kétségtelen, hogy ezen a téren eddig még *Stühmer* ment a legtöbbre (v. ö. *Stühmer*⁴⁾ 491. l.), de a módszer durvasága és csekély teljesítőképessége miatt az ezen a téren histológiai megoldásra váró problémák megoldatlanul maradtak és kellett, hogy maradjanak.

Az ilyen és hasonló methodikai lehetőségek jelentőségéről *Ehrlich*, analog esetről beszélve — mikor a színes principium organikus festék — egy helyen (*Ehrlich* és *Herter*⁵⁾) a következőket mondja: „Es wird immer von grossem Interesse sein, Farbstoffe herzuleiten, in denen ein starkwirkender Rest enthalten ist, weil möglicherweise in einem Teil dieser Derivate toxische Wirkung enthalten sein könnte und damit die Möglichkeit gegeben wäre, durch biologische und mikroskopische Untersuchungen den Zusammenhang zwischen Verteilung und Wirkung genau zu verfolgen, eine Forderung, deren allgemeine Bedeutung ohne weiteres ersichtlich ist“. Az itt ismertetendő módszer révén ez a teljesítmény, az arsenobenzoloknál elértett, mert a salvarsanderivatokban egy igen érdekes toxikus hatásokkal, sőt emellett még sokoldalú parasiticid hatásokkal is rendelkező anyagcsoportot sikerült a mikroskopos vizsgálat hatáskörébe vonni, a kívánt lehetőség tehát adva van: „biológiai és mikroskopos vizsgálatokkal az eloszlás és a hatások összefüggését pontosan követni“.

Nem mulaszthattam el, hogy ne idézzem annak a kutatónak idevágó véleményét, aki a vitalis festészeti és rokon módszerek jelentőségét minden irányban a legvilágosabban és a legátfogóbb pillantással látta meg.

*) „Es lassen sich wohl die Verhältnisse grobmakroskopisch zur Darstellung bringen, auch wohl zuweilen gröbere Gewebsabschnitte differenzieren, aber zum mikroskopischen Nachweis ist das Reagens leider nicht geeignet“. „Feinere Einzelheiten allerdings, etwa Verteilung der Niederschläge in einzelnen Gewebsabschnitten, Zellgruppen etc. konnten in der Regel nicht erkannt werden, da die Gewebe in der stark sauren und konzentrierten Sublimatlösung zu stark durch Koagulation verändert wurden“. *Stühmer*⁶⁾, 591. l.

I. A módszer technikai kivitele.

A módszer ammoniákos ezüstnitrátoldatnak a szövetekben vitalisan rögzült salvarsan által való reductioján alapul.

Az ammoniákos ezüstnitrátoldat önmagában a histológiai használatra nem alkalmas, főként ezüstcsapadéknak a szövetekben való kiválása miatt. Mihelyt adódott az a feladat, hogy a salvarsant a szövetekben kimutassák, mindjárt gondoltak a könnyen reducálódó femsókra, hogy azokkal a hevesen reducáló salvarsan esetleg kimutatható lenne. A tiszta anorganikus reagensekkel való próbálkozások sem használható módszert, sem említésre méltóbb újabb megismeréseket nem eredményeztek. Még a szövettani munkálkodásnak olyan kiváló otthonában, mint az *Unna* intézete, végzett vizsgálatok is, melyeket *Tryb*⁶⁾ folytatott, olyan többszörösen téves conclusióra vezettek, hogy ezüstnitrát (vagy osmiumsáv) reductioja útján csak a localis depot helyén szabadon fekvő salvarsanrögöket lehet megfeketíteni, ellenben a szervekből készült metszeteken a módszer nem válik be, „da einmal die Partikel in Zellen eingeschlossen sind und zweitens Salvarsan in solchen Fällen doch schon etwas von seiner Reduktionskraft verloren hat“.

A magam sikerét nagyrészt egy mikrotechnikai fogás kihasználásának köszönhetem, mely abban áll, hogy *egy isolatoranyagot alkalmazok és a reactiót a szövetben erősen viscosus közegben folytatom le. Ezt az isolatórt a glycerinben sikerült megtalálnom.*

Az eljárás sikerének másik előfeltételét jelentette az, mikor rájöttem, hogy *a latens salvarsankép: a szövetekben vitalisan megkötött arsenobenzol, egyszerűen formalinnal rögzíthető.* Egy olyan módszer, melynél — mint *Stühmer* különben sem kielégítő módszerénél — rögzítetlen anyagból való metszetekkel kellett volna küzködni, nem számíthatna szélesebbkörű alkalmazásra. — Több alkalommal meggyőződést szereztem arról, hogy a formalinban rögzített anyagból készült metszeteken a reactio ugyanazt az eredményt adja, mint nativ metszeteken.

A *Simarro* és *Ramón y Cajal*-féle histológiai ezüstmódszereket photographiai ezüstmódszereknek nevezték. Ennek a módszernek a lényegét megfordított photographiai processushoz kellene hasonlítani. A photographus a lemezen levő latens

ezüstképet többértékű phenolok, vagy aminophenolok oldatában való fürösztéssel „előhívja“ és azután a nem reducalt ezüstnek natriumthiosulfatoldattal való eltávolítása útján a képet állandósítja. A salvarsan láthatóvá tételére való szövettani eljárásnál a latens képet a metszetekben eloszlott arsenobenzol alkotja: a szövetekben vitálisan rögzült organicus „előhívó szer“, míg a reducalandó ezüstsó abban a fürdőben foglal helyet, melybe a salvarsantartalmú metszeteket helyezni kell, hogy a salvarsankép láthatóvá váljon. A metszetek azután épúgy natriumthiosulfattal állandósíttatnak, akárcsak valamely photographum.

A salvarsanra vizsgálandó szervdarabkákat 4 rész dest. vízből és 1 rész (40%-os) formalinból álló keverékben rögzítem. A rögzített anyagot azután 4 napon belül feldolgozom. Tovább tartani a formalinban a darabkákat nem ajánlatos, mert később a folyadék a salvarsant a szövetekből, úgylátszik, kiáztatja.

A darabkákból azután fagyasztó mikrotomon metszeteket készítek, az eloszlásviszonyok áttekintése céljából 20—30 μ -os metszetek, a finomabb cellularis eloszlásviszonyok és a salvarsanlerakodással kapcsolatos kórszövettani elváltozások tanulmányozására lehetőleg 10 μ -os metszeteket vágok, ami a zsigerek esetében a csupán pár napos rögzítés dacára sem fog nagyobb nehézségekbe ütközni.

Most már a metszetek vagy direct, vagy H_2O -ben való fürösztés után — az utóbbi eddigi tapasztalataim szerint nem hátrányos — egy ezüstöző reagensbe kerülnek.

Ez a reagens mindig frissen készítendő. 1.5%-os vízes *ezüstnitrátoldatba* annyi csepp *liquor ammonii caust.-t* cseppen-tünk, míg a folyadék ismét feltisztul. Ehez az oldathoz mármost *egyenlő mennyiségű glycerin bidestill. purissim-*ot adunk. Tehát a reagens összetétele:

1 rész ammoniakos ezüstnitrátoldat,

1 „ „ tiszta glycerin.

A reagenst Petri-csészébe töltjük és benne a metszeteket 30—35 percig fürösztjük, vigyázva, hogy egymásra ne kerüljenek. A csészét közben néhányszor erőteljesen meghimbáljuk, hogy a légbuborékokat kihajtsuk a metszetek alúl.

Ebben a reagensben a szövetekben vitalisan rögzült salvarsanderivatum megbarnul vagy megfeketedik.

Ezután a fölösleges, nem reducált ezüst eltávolítása végett a metszetek dest. vízben való 1 percig tartó mosás után *natriumthyosulfat* 1%-os vizes oldatába kerülnek ca. 6—10 percre, ami a képek állandósítására elegendő lesz.

Most a metszeteket dest. vízben leöblítjük.

Mindig készítsünk olyan praeparatumot, amelyen tisztán a salvarsanreactio eredménye látható. Ebben az esetben tehát a további kezelés menete: víztelenítés a szokásos módon, xylol, canadabalsam, fedőlemez.

De miután a salvarsankimutatási eljárás a metszeteket nem rongálja meg, végrehajthatunk egyidejűleg különböző festéseket is, pl. magfestést (alauncarmin, haematoxylin), zsírfestést (scharlach R.) stb. s ezek kifogástalanul sikerülnek.

Tehát az arsenobenzolok kimutatásának menete röviden ez:

1. Rögzítés formalinban, 1—4 nap.
2. Fagyasztott metszetek.
3. (Dest. víz).
4. Ezüstnitrat-ammoniak-glycerin 30—35'.
5. Dest. víz 1'.
6. Natriumthyosulfat 1%, 6—10'.
7. Dest. víz.
8. (Magfestés).
9. Víztelenítés.
10. Balsam, fedlemez.

Látni való, hogy a *histologiai arsenobenzolkimutatás e módszere alig körülményesebb, mint a legegyszerűbb szövettani vaskémelés.*

Ha azzal a feladattal állunk szemben, hogy minimalis mennyiségű arsenobenzolt kell kimutassunk a szövetekben, az eljárást célszerű még egy actussal kibővíteni. Ez elé a feladat elé mindenekelőtt akkor állítatunk, ha *emberi* szervezetben intravenás injectio után kívánjuk a salvarsant kimutatni, miután embernél viszonylag kis mennyiségű arsenobenzol igen nagy tömegére a cellularis és fibrillaris structurának oszlik el. Eddig egy alkalmas esetünk volt, ahol a salvarsanvizsgálatot elvégeztem — erről később beszámolok. Ebben az elveszett esetben (lyssa) 10 éves gyermeknek 24 órán belül 2×10 ctgrm. neosilbersalvarsan injiciáltatott s ez a mennyiség már elég volt arra, hogy

a salvarsan halmozódást a Kupffer-sejtekben a leírt módon is szépen ki lehessen mutatni. Még erősebb salvarsanképeket is létre lehetett hozni azonban a következő módosítással: A késről leszedett metszeteket először dest. vízben jól kimossuk, majd az $\frac{1}{2}$ óráig tartó ezüstitrat-ammonia-glycerin fürdő után még *tiszta glycerinbe* visszük a metszeteket 1. órára; közben vigyázunk arra, hogy egymásra ne feküdjenek s a csészét többször meglóbáljuk, hogy a metszetek friss glycerinnel jussanak érintkezésbe.

Ez az erősítés valószínűleg azon alapul, hogy a lassan reducalódó ezüst a már jelen levő „ezüstcsírákhoz“ megy — egy ismért colloidchemiai jelenség, mely nevezetesen a photographiában és a mikrotechnikai ezüstöző eljárásoknál. (E. R. Liesegang) nagy szerepet játszik.

II. A módszer teljesítőkéességének határai; az alapját képező reactio mibenléte és a specificitás kérdése.

Az ismertetett módszerrel egereken és patkányokon végzett vizsgálataim szerint a befecskendezett arsenobenzolderivatium további sorsát és útját a testben sikerült épen annyira láthatóvá tenni és mikroskoppal követni, mint a legjobb savanyú vitalis festékekét. Láthatóvá lettek mindazok a morphologiai részletek, amelyeket az ilyen vitalisan festett készítményekről is ismerünk = a befecskendett anyag szemcsés halmozódása specialis sejtekben, a hajszáleres embolusok, a kiválasztással kapcsolatos szemcsés halmozódás a vesetubulusokban, a diffus beivódás mesenchymatikus rostokba. Miután az eljárás a salvarsant fedő fekete vagy sötétbarna színűre festi a szövetben, a finomabb részletek még élesebbek, mint pl. a trypankéknél. A test egész R. E. rendszerének finom, de nagyon distinct impraegnatioja az Eparseno nevű cukor-salvarsan-vegyület injectioja után (24 óra múlva) olyan szép képet mutat, mely tisztán vitalifestészeti szempontból is elsőrangú teljesítménynek felel meg.

Ezeknek a dolgoknak a figyelembe vétele alapján azt merném mondani, hogy *az ismertetett mikrotechnikai módszerrel az arsenobenzolok kimutatásánál elértetett az a legmagasabb telje-*

sítmény, amire egyáltalában példa van hasonló eloszlásmódust követő anyagok szöveti demonstratiojában.

Az ammoniákos ezüstnitrátoldattal előidézhető reactio a salvarsanderivatumnak nem specifikus quantitív chemiai reactiója, sőt tudvalevőleg azt a legkülönbözőbb reducaló anyagok adják. A reactionnak ez a nem specíficus jellege azonban az eljárás használhatóságát csak egészen különleges problema-állításoknál teheti illusoriussá — a legtöbb esetben, a legfontosabb feladatok megoldásánál ennek a körülménynek semmi jelentősége nincs és nem is lehet. Ne felejtjük el különben, hogy olyan reagenst, amely csupán a salvarsannal összehozva képezne valamely színes terméket, még a laboratóriumi chemia sem mutatott fel*) s tulságos kívánság volna a histologustól azt kívánni, hogy a chemikus előtt járjon. — A legfontosabb követelményeknek, amelyek egy ilyen szövettani eljárással szemben emelhetők, az ismertetett módszer elegendő tesz, mert *a salvarsanderivatumokkal intensiv optikai effectus közben reagál, ellenben a kísérleti állatok normalis szöveteivel nem ad reactiót: a salvarsan electiv histologiai feltűntetésére tehát alkalmas.* A módszerrel kezelt metszetek, ha az egér vagy patkány előzőleg nem kapott salvarsant, teljesen szintelenek maradnak. Előrement salvarsaninjectio esetén ellenben a depothelyeken előttünk állanak a salvarsanhalmazódásnak qualitative és quantitative különböző erős barnásfekete képei. Világos, hogy *ha a reactio chemiai szempontból szigorúan specifikus volna a salvarsanra, akkor is ugyanezt a képet kapnánk és semmivel sem tudnánk többet.*

Egérnél salvarsant nem kapott állatokban positiv reactio csak egy helyen mutatkozik: a mellékvesében. A velő állomány diffus barnás színt vesz fel a reagensben, a velő és kéreg határán pedig egyes sejtek barnás fekete színűre festődnek. Ez a tünet, ha egyszer tudomásul vettük, nem ejthet tévedésbe és mint zavaró momentum teljesen jelentéktelenné lesz.

A reactio eredményének a megítélésénél annyiban nehezebb helyzetben vagyunk, mint a spectrum színeit viselő vitalis

*) „Man wird sich hier erinnern müssen, dass nach Ehrlich das paradimethylamidobenzaldehyd kein eigentliches Reagens auf Salvarsan ist, sondern, dass die in diesem enthaltene Amidogruppe die Reaction gibt.“ Stühmer³⁾ S. 595.

festékeknel, hogy a reactio termék barnás-fekete, tehát ugyanolyan színű, mint a barna pigmentek. Tapasztalt histologus azonban, ha ilyen differentiálásra kerülne sor, aligha fog tévedni s pl. nem téveszti össze salvarsannal az emberi anyagánál a májban esetleg előforduló pigmentet, amely persze a reagenssel nem kezelt metszeten is látható. — Tudott dolog volt eddig is, hogy ezüstözés a bőr melaninját és a melanin szintelen előterrékeit is megfeketítik. Ez a tünelény ennél az eljárásnál is bekövetkezik.

Egy figyelemre méltó kérdés az, hogy az ismertetett reactio segítségével a testbe bekerült s ott chemiai átalakuláson, oxydatios vagy reductiós reactiókon keresztül eső salvarsanderivatumokat a bomlástermékek melyik fokozatáig lehet histologiailag követni a szervezetben? — A salvarsanok chemiai átalakulásairól a szervezetben igen keveset tudunk. *Ehrlich* a testbe juttatott chemotherapeuticumok további sorsának kérdését főleg épen mint chemiai problémát vizsgálta. Az ő vizsgálatai irányították a figyelmet a 3 és 5 értékű arsenvegyületek között lehetséges átalakulásokra oxydatiós, illetve reductiós folyamatok révén s ezen a nyomon továbbhaladva *Voegtlin*⁷⁾, ⁸⁾, ⁹⁾, ¹⁰⁾, ¹¹⁾ és *társai*, *Simić*¹²⁾ és mások érdekes kísérletekkel mutatták meg, hogy ezekből az átalakulásokból egyes pharmacodynamikailag eltérő phasisokat ki lehet ragadni és chemiailag definiálni lehet. Ezekben a pharmacodynamikai fejtegetésekben a „változatlan“ salvarsan: tehát az *arseno*-fokozat mellett az *arsinoxyd*- és *arsinsav*-fokozat szerepelnek. Histologiai reactióm az átalakulások chemiai jellemzésére nem látszik alkalmasnak, pl. az ezüstöt a salvarsannak megfelelő arsinsav is reducálja (*Ehrlich*, *Bauer* és *Benda*). De megmutatja e reactio a salvarsanderivatumok physico-chemiai állapotváltozását a testben és ezen az alapon bizonyos következtetéseket vonhatunk le: vizsgálataink szerint a salvarsanderivatumok felhalmozódása a R. E. sejtekben, amint azt mindjárt bővebben kifejtjük, azon alapul, hogy a salvarsanderivatum physikai állapotváltozást szenved: belőle praecipitatum keletkezik s ezt látjuk a sejtekben felhalmozva. Ez a praecipitatum-képződés a salvarsanok labilis vegyi szerkezetén alapul. Az arsinsavak ellenben nagyon stabil, crystalloid vegyületek, úgyhogy vegytani szempontból alig lehet elképzelni, hogy a testben physikai állapotukat vál-

toztassák és praecipitatum alakjában váljanak ki. Bizonyosnak látszik, hogy az arsinsavak, mint ilyenek, a R. E.-ben granularisan nem halmozódnak fel.

Ezek alapján nagy valószínűséggel mondhatjuk, hogy *azok a sokszor hatalmas mennyiségű arsenicalia-tömegek, melyeket a reactio a R. E.-ben láthatóvá tesz, amennyiben nem a bomlatlan arsenovegyületből állanak, a bomlásban még az arsinsav fokozat előtt állanak. Ugyanezt a következtetést vonhatjuk le a capillaris salvarsanembolusok összetételére vonatkozólag is.*

Amit a reactio segítségével a szervekben pár perccel az injectio után látunk, — s ilyenkor a szervekben már dús arsenobenzolképeket találhatunk —, az a bizonyossággal határos valószínűséggel *az el nem bomlott arseno-vegyület felhalmozódása.*

III. Az arsenobenzolhalmozás morphológiája. **A különböző arsenoderivatumok histológiai képe** **egérszervekben.**

Midőn már kezemben volt az alkalmas módszer az arsenobenzolok histológiai kimutatására, első dolgom volt, hogy a testbe fecskendezett arsenobenzol további sorsának morphológiai viszonyait kiderítsem és a különböző derivatumok között ebben a tekintetben valószínűleg majd mutatkozó különbségeket megállapítsam.

Eleve világos volt, hogy egy ilyen módszer birtokában a salvarsanok vitalis eloszlására, a szervekben való megkötetésére és kiválasztására vonatkozó ismereteinket egy lépéssel tovább lehet fejleszteni. Sok olyan problema állott itt teljesen megoldatlanul, sok olyan közvetlenül és elfogadható exactsággal be nem bizonyított föltevés volt ezen a téren, melyekre a végleges feleletet épen egy ilyen szövettani módszertől lehetett várni s meg is lehetett kapni, mihelyt láthatóvá lettek az arsenobenzolok a sejtekben és szövetekben. A salvarsaneloszlásról a szervezetben bizonyos képet eddig is alkothattunk az arsenmeghatározások adataiból, ám ezek az adatok nem mutatják meg, hogyan localisalodik az arsenobenzol a szerveken belül.

Ezekből az arsenmeghatározási adatokból ugyan próbál-

tak következtetni a finomabb elosztási viszonyokra. Most már birtokában lévén a közvetlen és exact adatoknak, könnyű kimutatnom a közvetlen bizonyítékok fölényét és egy fontos példán illusztrálnom, hogy ezek a következtetések milyen ingatag talajon mozogtak.

Gondolok az arsenobenzolok eloszlása és a R. E. készülék összefüggésére vonatkozólag nyilvánított nézetekre.

Egy oly problema ez, melynek megoldása évek óta késett és legújabb vizsgálatok közvetve épen most az érdeklődés előterébe tölték.

*Schlossberger*¹³⁾, ¹⁴⁾ és *del Baere*¹⁵⁾ nyomán fölteszik, hogy a salvarsanok a vérbe jutva a máj, lép, mellékvese, csontvelő stb. R. E.-sejtjeibe köttetnek meg, bár a salvarsan elhelyezkedését e szervek specialis sejtjeiben még senki sem látta, legkevésbbé lehetett szó erről az embernél.

A legfontosabbnak vallott érv, amelyet emellett a fölvétel mellett *Schlossberger* nyomán többen felhoznak az, hogy a bécsekkendések után ezek a szervek tartalmazzanak legtöbb arsenet, már pedig ezek ismeretesen épen a legkimondottabb „reticuloendothel-szervek”. Eltekintve attól, hogy *Foulerton* ugyanezen törvényszerűségéből a quantitativ arseneloszlási adatoknak azt következtette, hogy a salvarsant a szervek lipidja köti meg — a fenti érvelés gyöngesége kitűnik a következő módszerem segítségével megállapított adatból:

Ha egérnek intravenásan „Sulfo-Treparsenan” nevű készítmény alakjában dioxydiamidoarsenobenzoldisulfonsavasz-natriumot fecskendezünk a vérébe, akkor a beadott arsenobenzol az injectio utáni órákban tényleg főleg a májban, a lépben, a vesében és a mellékvesében fog lekötetni — ámde a reticuloendothel ezekben a szervekben — és egyáltalában — legfeljebb minimális salvarsan nyomokat tartalmaz — ugyanis az arsenobenzol a mondott szervek kötőszöveti stromájában elnyelve helyezkedik el.

A kísérletes salvarsankutatás ebben a histológiai módszerben egy olyan eszközt nyer a distributioval kapcsolatos problémák vizsgálatára, amely a quantitativ arsenmeghatározáshoz képest jelentékeny gyakorlati előnyökkel bír és olyan vizsgálatok céljaira is alkalmazható lesz, amelyeknél a régi módszerek szóba sem jöhetnek. Mindenek előtt messzibb vezet, mert a

szerveken belüli localisatiót is elárulja, a salvarsant a sejtek belsejében is megmutatja és pedig messzemenőleg még nem bomlott organicus vegyület stadiumában. A nehézkes és hosszadalmas arsenmeghatározásokkal szemben néhány órai mikrotechnikai munka után részletes qualitativ és quantitativ képet kaphatunk az arsenobenzol eloszlásáról a kísérleti állat szervezetében, úgy hogy segítségével sorozatos kísérletekben az arsenobenzol distributio eltéréseinek megállapítása rövid idő alatt lebonyolítható.

Eddigi vizsgálataimból az tűnt ki, hogy az arsenobenzolderivatumok) általában a vitalis distributionak azt a típusát követik, amelyet a savanyú vitalis sulfonsavasfestékek, különösen a benzopurpurin sorozat tagjai. Azaz lehetne — sit venia verbo! — mondani, hogy a salvarsanok láthatatlan savanyú vitalis festékek.*

Ennek az eloszlástypusnak jellemző vonása az, hogy a befecskendett anyag befogadásában a reticuloendothelialis sejtek szerepelnek. Lehetne reticuloendothelialis eloszlástypusnak is nevezni.

Az arsenobenzolok reticuloendothelialis halmozódását pompásan sikerült láthatóvá tenni, nemcsak az egér és patkány szerveiben, ahol a R. E. salvarsantartalma oly hatalmas méreteket ölthet, hogy a metszetek szabad szemmel is erős barna színűek tőle, hanem sikerült immár egy emberi esetben is.

A salvarsan reticuloendothelialis halmozását már *Schlossberger* is föltételezte, de közvetett, valószínűségi érvekkel támogatva ezt a fölvételt. Exact módon bebizonyítva ez a fontos dolog eddig nem volt. A természetszerű, közvetlen bizonyíték: arsenobenzolderivatumok kimutatása a R. E. sejtekben mindeddig hiányzott, mert hiányzott a módszer, mellyel a reticuloendothelialis halmozódást qualitative és quantitative vizsgálhatjuk s így ezen a téren exact alapokon tovább építhetünk. A bizonytalan hypothesisok helyét most szemmelátható tények foglalhatják el.

Nem mulaszthatom el, hogy e helyen kifejezést ne adjak Isodalkozásomnak *Schlossbergernek* nagy theoreticus éleslátása fölött, aki előre meglátta a reticuloendothelialis halmozó-

*) A *kathodikus* Salvarsandichlorhydrat is!

dás lehetőségét, annak hatásait mérlegelte és helyesen tudott megjelölni bizonyos folyamatokat, hogy azokban a R. E.-nek szerepe van.

A vizsgálatokból az tűnt ki, hogy a különböző arsenobenzolderivatumok a testben igen különbözőképpen oszlanak el. A további vizsgálatok ezen jellemző különbségekről szóló adatokon épülnek föl.

A vizsgálatokat egereken végeztem 9, a gyakorlatban használt legfontosabb arsenobenzolderivatumokat tartalmazó gyártmánnyal.

Az 1 cm³ oldatban intravenásan befecskendezett dosis tolerata injectioja után végzett vizsgálatok a következő eredményre vezettek:

A derivatumoknak a szövetekben a következő rögzülési típusait lehetett látni:

1. Szemcsés halmozódás reticuloendothelialis sejtekben.
2. Szemcsés halmozódás a vesetubulusok hámsejtjeiben.
3. Diffus beívódás specialis mesenchymatikus rostokban és fibrillákban.
4. Arsenobenzolembolusok a capillarisokban.

A különböző praeparatumokat a histologiai képek alapján a következő három csoportba lehet osztani:

I.

1. Salvarsan (Höchst) mint
Dichlorhydrat oldva.
2. Silbersalvarsan (Höchst).
3. Neosilbersalvarsan (Höchst).
4. Salvarsan (Höchst) alkalisalva.

II.

Neosalvarsan (Höchst).
Sulfotreparsenan (Clin.).

III.

Sulfoxyl-Salvarsan (Höchst).
Eparseno (Pomaret 132) (Poulenc).
Arsalyt (Höchst).

Az I. csoportra jellemző, hogy a befecskendett anyag a nagyvérkör szűk capillarisaiban, de leginkább a tüdő capillarisaiban, amelyeken először kell áthaladnia, nagyon sok kerekded arsenobenzolból álló embolust képez és a R. E. parti sejtjeiben erősen halmozódik.

A II. csoportnál a szövettani képet a befecskendezett arsenobenzol beivódása kötőszöveti rostokba és fibrillákba dominálja. Kiderült az eddig nem ismert körülmény, hogy bizonyos salvarsanderivatumok hatalmas reservoirja a testben a kötőszövet.

A III. csoportra jellemző, hogy a szövetekben kimutatható arsenobenzol mennyiség viszonylag kevés: a kötőszövethez nem affinisak és a R. E. halmozás kisfokú.

A salvarsaneloszlás szövettani képe a jellemző különbségekkel már 70' múlva ki van alakulva és később lényeges eltolódások nincsenek.

Ezért a 70'-es leleteket veszem alapul a leíráshoz.

1. *Salvarsan*, mint dichlorhydrat oldva:

A tüdő hajszálereiben rengeteg kerekded arsenobenzol-embolus. Ugyanílyen hajszáleres embolusok elég sűrűn vannak a szívizomban, kevesebb az agyban, vesében, mellékvesében. A R. E.-nek a vérmederrel közvetlen érintkező sejtjeiben (*Uferzellen, Siegmund*) meglepően nagy mennyiségű salvarsan, így a májban a Kupffer sejtekben, a lépben a pulpában, de különösen a folliculusok határán fekvő sejtekben, a mellékvese capillarisok endotheljében, a vese glomerulusaiban és a tubulusok között fekvő phagocytáló elemekben. E sejtek, különösen a májban és lépben, duzzadásig teltek meglehetősen durva salvarsanszemcsékkel. A vese kanyarulatok csatornáinak hámsajtjeiben (ebben az időben még csak) finom, halvány szemcsézetet mutat a reactio.

2. *Silbersalvarsan*. Teljesen azonos a kép, de a kétszeres adag ellenére ($1/700$ grm. Dichlorhydratsalvarsan — $1/300$ grm. Silbersalvarsan) kifejezetten, bár nem sokkal kevesebb embolus a szervekben és kevesebb arsenobenzol a R. E.-ben. A R. E.-ben lerakodott mennyiség 24 óra múlva leölt állatokban sem mutatott észrevehető szaporulatot, csak a fekete szemcsézet a vesetubulusokban erősödött. A tubuli contorti sűrűn telve voltak finom szemcsékkel.

3. *Neosilbersalvarsan*. Ismét ugyanazon eloszlástypus, de az embolusok mennyisége és a R. E.-ben felhalmozott arsenobenzolmennyiség megint egy fokkal kevesebb, mint a Silbersalvarsannál. *) Ennél a derivatumnál megvizsgáltam 24 óra

*) Ha tekintetbe vesszük az adagok nagyságát, akkor kitűnik, hogy a histochemiai salvarsan-reactio egy nagy (grandualis) különbséget tett

mulva *thoracalis* és *mesenterialis nyirokcsomókat* is és azokban szintén kifejezett salvarsanhalmazást találtam a reticuloendothelialis elemekben. A *bőrben* pedig, különösen a legfelszínesebb capillarisokban, számos salvarsanembolust lehetett látni, melyeket sötét salvarsanbeívódásos udvarok öveztek. Általában ennél a praeparatumnál a reticuloendothel sejtekben a salvarsan finomabb szemcsézet alakjában halmozódik. A kiválasztási kép a vesében ugyanúgy viselkedik, mint a Silber-salvarsainál említettem.

4. *Salvarsan, alkalisálva* (mononatrium só) és „*Salvarsannatrium*”. A két praeparatum viselkedése között feltűnőbb eltérés nem mutatkozott. A hajszáleres embolusok száma és a reticuloendothelialis halmozódás mértéke mintegy félakkora, mint az ezüstsalvarsannál és kisebb, mint a neosilbersalvarsannál. A salvarsankép a vesében ugyanúgy viselkedik, mint a fentieknél.

Patkányoknál ki lehetett mutatni, hogy a *csontvelő* R. E. sejtjei is a salvarsanhalmazó sejtek közé tartoznak (Neosilbersalvarsan, Salvarsan alkalisalt.)

Mindegyik felsorolt derivatum diffus beívódás alakjában megkötetik a kötőszövet azon részeiben is, amelyek a következő csoportnál a legfőbb dephelyek, de aránylag kis mértékben: az illető kötőszöveti rostok s fibrillák csak világosbarna reakciót adnak.

5. *Neosalvarsan*. 6. *Sulfotreparsenan*. Ezeknek a derivatumnak fő dephelye nem a R. E., hanem a kötőszövet. A lép trabecularis váza, egész kötőszövetes stromája, a portaelágazások falának és általában az érapparat falának bizonyos rostjai a sok beívódott salvarsan miatt sötétbarnára, vagy egészen feketére festődnek. Azon tünetmennyel állunk tehát szemben ezeknél az arsenobenzoloknál, amelynek analogonját már ismertük a trypankéknél, de más vitalis festékeknél is, így azo-

érzékelhetővé az ezüstsalvarsan és a neoezüstsalvarsan között. Neoezüstsalvarsannál szinte kétszer annyi ($\frac{1}{175}$ grm. = dos. toler. pro 20 grm. testsúly) beadása után észleltem megközelítőleg olyan fokú arsenobenzol-emboliát és reticuloendothelialis halmozást, mint az ezüstsalvarsan tolerált adaga ($\frac{1}{500}$ grm. pro 20 grm. testsúly) után. Amint később közlendő vizsgálataim megmutatták, ez a különbség a neoezüstsalvarsan viszonylag kisebb toxicitásának szövettani alapja.

kéknél, benzopurpurinnál stb. A trypankék és az arsenobenzo-
lok részben a kötőszövetnek azonos részeit itatják át. Ha pld.
a lép arsenobenzol képét és trypankék intravenás befecskendése
után talált képét összehasonlítjuk, akkor tökéletesen ugyanazt
a kötőszöveti rendszert látjuk megfestődve, csak más-más
színre. Az érapparat falában a localisatio szempontjából
némi differentiák vannak. A sulfotreparsenannál a tüdőben is
csak elvétve 1—2 embolust láthatunk egy metszeten, a R. E.
halmozódás csak nyomokban mutatható ki. A későbbi órák fo-
lyamán a R. E.-ben még fokozódik a halmozódás, de végered-
ményben is csak kis fokot ér el. A neosalvarsan mintegy átme-
netet képez az előbbi csoporthoz, mert itt egyes kísérletekben
még sok tüdőembolus és elég kifejezett reticuloendothelialis hal-
mozódás is mutatkozott a kötőszöveti halmozás mellett. Mind-
két derivatumnál már 70' múlva is intensív szép kiválasztási
képet találni a vese kanyarulat csatornáiban, mely 24 óra
múlva még jóval erősebb fokot ér el.

7. *Sulfoxyl-Salvarsan*. Nagyon különös elosztási viszonyai
vannak. Tudott dolog volt, hogy ez a salvarsan cumulationa
leghajlamosabb, tehát azt lehetett volna gondolni, hogy a szö-
vetekben nagymértékben raktároztatik. Ezzel szemben kitűnt,
hogy ennél a derivatumnál a szövetekben a reactionnal kimu-
tatható salvarsanmennyiség minimalis. Embolusokat egyáltalá-
ban nem okoz. Az első óra elteltével a R. E.-ben még csak ke-
vés finom szemcse van, később a halmozás maximumán is,
melyet kb. 50 óra múlva ér el, csak kislefokú, finomszemcséjű
halmozódást tapasztaltam. Feltűnő volt, hogy másnapra a bőr
histiocytaí is megteltek finom szemcsékkel s a halmozás itt
aránylag erős fokú volt, mert kb. a Kupffer sejtek halmozásával
volt egyenlő. A vese kanyarulat csatornáiban a szem-
csészet képe 70' múlva kb. a neosalvarsannal egyező volt. 4 nap
múlva, mikor még a testben sok salvarsan kell hogy legyen, hi-
szen a dosis tolerata ilyenkor még le tud győzni egy recurrens
fertőzést, még csak a májban mutatkozott némi reactio.

A kötőszövet iránt nem mutat affinitást ez a derivatum.

A Sulfoxylsalvarsan *Bauer*¹⁶⁾ és saját vizsgálataim sze-
rint kifejezetten colloidalis sajátságokkal bír és nehezen diffun-
dál. Ez a körülmény összevetve azzal, hogy ezt a salvarsant a
szervek minimalis mértékben kötik le, arra engedett követke-

tetni, hogy ez a derivatum a vérben magas concentratióban sokáig kering, abban mintegy megrekedve, szemben az erősen histotrop derivatumokkal, amelyeknél a vérből a szervek, nevezetesen a R. E. tekintélyes salvarsanmennyiséget kötnek le. Ez az eredmény frappánsan egyezik azzal az eredménnyel, amelyre *Wechselmann*, *Lockemann* és *Ulrich*¹⁷⁾ jutott arsenmeghatározások útján. Ők ugyanis embernél azt találták, hogy épen a Sulfoxylsalvarsan után a vér nagyon sokáig, a többi salvarsanderivatumhoz képest rendkívül nagy mennyiségű arsent tartalmaz pld. egy esetben a harmadik napon még a beadott mennyiség 60%-ának megfelelő arsent tartalmazott. Ugyanekkor más derivatumoknál, amelyeket én erősen reticuloendotheliotropoknak találtam, megállapították, hogy ezek csakhamar a szervekbe kell, hogy lekötessenek.

A sulfoxylsalvarsan ilyen különleges viselkedésének a magyarázatát véleményem szerint ezek a vizsgálataim adták meg, melyek szerint tehát ez a derivatum nagy concentratioját a vérben azért képes sokáig megtartani, mert azt sem a R. E., sem a kötőszövet (számbavehetően) nem kisebbíti.

Ami a bőr histiocytaiban észlelt halmozást illeti, erre vonatkozólag további vizsgálatokat tartok szükségesnek, amelyek során a nagyon heterogen összetételű Sulfoxylsalvarsan oldatnak egyes componenseit is meg kellene vizsgálni a reactio szempontjából.

8. *Eparseno* (*Pomaret* 132.). E cukorsalvarsannál a szövetekben lerakódásra kerülő mennyiség csekély. Embolusokat egyáltalában nem alkot. 70' múlva a parti sejtekben még csak nyomokban van salvarsan. Nagy áthatoló képességgel bír, a reticuloendothelialis halmozódás nem szorítkozik a parti sejtekre, hanem az egész testben az összes extravascularis fekvésű histiocytaakra is kiterjed. 24 ó. múlva, a halmozás maximumán az egész test összes R. E. elemeinek protoplasmájában szénfekete, roppant finom szemcséket látunk elhintve. De a halmozás quantitative meg sem közelíti azon méreteket, melyet az erősen reticuloendotheliotrop derivatumok (1.—4.) elérnek, makroszkopice a metszeteken fel sem tűnik, de a specialis sejtek finom, distinct impraegnatioja talán az összes derivatumok között a legszebb mikroszkopos képet nyújtja. Láthatóvá lesz a bőr egész histocytá rendszere, fekete szemcsékkel telt sejtek

tűnnek fel a szívizomban, a vázizmok kötőszövetében, a vesetok zsírszövetében stb.

A vesében már 70' múlva pompás kép mutatkozik. A kanyarult csatornák sűrűn telvék finom fekete szemcsékkel. Másnap a kép még erősebb, a vesekéregnek már szabad szemmel is kivehető szürke színt kölcsönöz. Erősebb kiválasztási képe csak a következő praeparatumnak van.

9. *Arsalyt.* Ennél a praeparatumnál a módszer az összes szervekben R. E. sejtekben és kötőszövetben egyaránt negatív eredményt ad, csupán a lép stromája ad igen halvány reactiot; ellenben a vesében oly erős reactiot kaptam 70' és még inkább 24 ó. múlva, hogy a metszetek makroszkoposan egészen szürkéknek látszanak. A tubulusok tömve vannak fekete, elég durva szemcsékkel.

A salvarsanok szöveti lekötésének időbeli viszonyaira vonatkozólag a következő adatok tájékoztatnak:

Az erősen reticuloendotheliotrop salvarsanoknál a hatalmas R. E. halmozódás képe már 8' múlva p. i. megtalálható, hogy később már észrevehetően ne is nőjön.

Neosilbersalvarsannál a dosis tolerata intravenás befecskendés után leölt állatoknál 24 ó. múlva a kép, szemben a 70'-es képpel, észrevehetően változást nem mutatott, 48 ó. múlva a hajszáleres embolusok oldódása, megkevesbedése volt észlelhető, 3 nap múlva az embolusok száma kb. félfannyinak találtatott és a R. E. halmozás különösen a lépben kifejezetten megkevesbedett; 6 nap múlva a tüdőben az embolusok apró szemcsés maradványoktól eltekintve eltűnnek, a lépben a halmozásnak csak nyomai voltak még láthatók, különösen eltűntek a folliculusokat övező salvarsangyűrűk. A Kupffer sejtekben azonban már ekkor is elég sok salvarsan volt.

Egy alkalisalt salvarsan túlادagolása miatt a 13 napon elpusztult egérnél a májban még a Kupffer-sejtek salvarsan szemcséket elég sűrűn tartalmaztak.

A granularis salvarsan halmozódás cykusa tehát maximalis halmozás esetén 18 napot tehet ki.

Subcután adagolás esetén azt a szerepet, melyet intravenás adagolásnál a parti sejtek játszanak, a bőr és bőralatti rétegek histiocytái veszik át. Neosilbersalvarsan és sulfotripar-senán subcután adagolása után 24 órával a histiocytákat, külö-

nösen az előbbi derivatumnál, salvarsanszemcsékkel telve talál-
tam, úgyszintén erős reactiot adott a kötőszövet, különösen a
rugalmas rostok.

A halmozás szempontjából ezen vizsgálatok alapján a
megvizsgált derivatumokat a következő sorba állíthatjuk:

- | | |
|--|-----------------------|
| 1. Salvarsandichlorhydrat. | 6. Sulfotreparsenan. |
| 2. Silbersalvarsan. | 7. Eparseno. |
| 3. Neosilbersalvarsan. | 8. Sulfoxylsalvarsan. |
| 4. Salvarsan alkál., „Salvarsannatrium“. | 9. Arsalyt. |
| 5. Neosalvarsan. | |

*Az első 5 derivatumnál a R. E. halmozás mértéke fokoza-
atosan csökken. Ezek a derivatumok egyszersmint embolusokat
is képeznek. Constatálhatjuk azt a figyelemre méltó törvény-
szerűséget, hogy az embolusképződés gazdagsága egyenesen ará-
nyos a R. E. halmozás mértékével. 1—5-ig fokozatosan csökken
az embolusok száma is. A 6—8 derivatumoknál a R. E. halmo-
zás kistokú és lassankint fejlődik ki. A 9-nél hiányzik. Az 5. és
6. derivatumnál a szövetekben megkötött mennyiség még elég
nagy, mert a kötőszövet sok arsenobenzolt megköt. A 7—9-nél
a szövetekben kimutatható arsenobenzol mennyiség minimális.
A sor elejétől végéig tehát az arsenobenzol képek intenzitása és
bonyolultsága csökkenő tendenciát mutat.*

Ez a tétel nem vonatkozik a vesetubulusokra.

*A granulumképek a vesében épen fordítva, a sor vége felé
levő praeparatumoknál a legintenzívebbek és leggyorsabban
alakulnak ki, a sor elején levő praeparatumoknál lassan jelennek
meg és gyöngék, míg az 5. és 6. átmenetet képeznek. A R. E.
granulum halmozódás és a tubularis granularis halmozás kö-
zött tehát bizonyos ellentétesség mutatkozik s ennek a relatio-
nak okait és szükségszerűségét később publikálandó vizsgálatok
ki is mutatták.*

IV. Histologiai salvarsankimutatás embernél.

Hála a módszer érzékenységének: a reticuloendothelialis
arsenobenzolhalmozás tünetényét már embernél is sikerült ki-
mutatnom. Általában eddig az ember R. E. rendszere a hal-
mozások szempontjából a tapasztalatok szerint a kísérleti álla-
tok R. E.-jével lényegben egybehangzó viselkedést mutatott s

ennélfogva a priori is nagy valószínűséggel bírt az a felvétel, hogy az állatkísérleteink eredményei a lényegesebb mozzanatok illetőleg az emberre is átvihetők. Az emberen végzett arsenmeghatározások már eddig is bebizonyították, hogy épen úgy, mint állatoknál, a vérbe fecskendett arsenobenzol egy része az injectio után igen rövid idő alatt a belső szervekben deponálódik (l. különösen *Wechselmann*, *Lockemann* és *Ulrich*¹⁷-ot). Nehéz lett volna elképzelni, hogy embernél a histologiai localisatio szempontjából ez az arsenobenzol-megkötés a szervekben másként történjék, mint az állatoknál. Sőt az a körülmény, hogy a nem reticuloendotheliotrop sulfoxylsalvarsan kivételes viselkedést épen olyan értelemben mutatott, mint az az állatkísérletek eredményeiből következtethető volt, arra mutatott, hogy a vitális elosztás dynamikája és morphológiája nemcsak az általános principiumok tekintetében követi az állati typust, hanem az egyes derivatumok között állatkísérleteimben kimutatott különbségek az embernél is analog módon érvényesülnek. A későbbi vizsgálatok aztán, amely vizsgálatok a distributio mozzanatok és a biologiai effectusok összefüggéseire is kiterjedtek, ezt a feltevést a valószínűségnek igen magas fokára emelték. Ennek közvetlen és definitív bizonyítékát természetesen az képezné, hogyha alkalmas emberi esetekben különböző salvarsanderivatumok adagolása után e reactioval ugyanazon histologiai képeket lehetne találni, mint az állatoknál. Azonban a priori nem volt biztos, hogy a salvarsankimutatás pld. a R. E.-ben sikerüljön, mert az a testsúlyhoz viszonyítva aránylag kevés salvarsanmennyiség, amit embernek adni lehet, esetleg a sejteknek és szöveteknek ilyen nagy quantumára eloszolva alul marad azon küszöbértéken, amely még e reactioval kimutatható, vagy pedig a R. E. sejtekbe ideiglenesen felhalmozódva hamarabb távozik azokból, mint a halál időpontja. Olyan esethez hozzájutni, amelyben az injectio után percek, vagy 1—2 óra múlva következett be a halál, a lehető legritkábban sikerülhet a vizsgálónak.

Mindenesetre eredményt csak abban az esetben lehet remélni, mikor az állatkísérletekben erősen halmozódó derivatum nagy adagja után rövid idővel következett be a halál. Eddig két ilyen alkalmas eset adódott s ez esetekben a salvarsan kimutatás a szövetekben tényleg sikerült is.

Alkalmam volt 4 órával a halál után vizsgálatra megkapni egy 10 éves gyermek szerveit, aki lyssában pusztult el és a halál beállta előtt 17 és 7 órával 10—10 ctgrm. Neosilbersalvarsan fecskendeztetett be könyökvisszerébe 10—10 cm³ dest. vízben oldva.

A salvarsanreactioval a májban a Kupffer sejtekben finom, szemcsés salvarsanhalmozódásnak igen szép képét lehetett találni.

Jelentékenyen kevesebb salvarsanszemcsét találtam a mellékvesében a velő és kéreghajszálerek endothelsejtjeiben. Kimutatható volt a salvarsanhalmozás az inguinalis nyirokmirigyekben, igen kevés salvarsant kilehetett mutatni a lépsinusok endotheljében, a vesékben nyomok, a bőrben és a tüdőben a reactio teljesen negativ volt. Embolusokat tehát nem lehetett kimutatni.

Egy másik esetben, mikor a beteg egy hosszabb neosalvarsan-higany cura után, 5 nappal az utolsó injectio után (higany? salvarsan?) halt meg és egy további esetben (*anaemia perniciosa progressiva*), amely salvarsant egyáltalában nem kapott, a reactio a fentemlített szervekben teljesen negativ volt. Ezek az esetek kontrollként szolgálhatnak.

Ezen eredmény alapján szabad fölvennünk, hogy alkalmas esetekben a többi, erősen reticuloendotheliotrop salvarsanok halmozását (Altsalvarsan, Silbersalvarsan, Salvarsannatrium) is kilehet mutatni ember R. E. sejtjeiben. Ez a következtetésünk már be is igazolódott a salvarsannátriumra vonatkozólag, mióta e sorokat írtam: egy újabb esetben ugyanis 10 ctgrm. salvarsannatrium intravénás befecskendése után 8 órával elhalt ca. 80 kgrmmos férfinak a májában szépen sikerült kimutatni a salvarsanhalmozást a Kupffer-féle sejtekben, más szervekben a reactio negativ volt.

A neosilbersalvarsan alkalmazásának előbbi esetben követett módja mellett (10 cm³ oldószer, lassú fecskendezés) előbbi individumnál capillaris embolusokat nem okozott, vagy azok a halál előtt liquidálódtak, — szemben a patkányon és egéren észlelt viselkedésével, ahol embolusokat mindig okozott s ezek kb. 3—4 napig persistáltak. Ez a lelet természetesen nem bizonyítja azt, hogy a hajszáleres arsenobenzol embolusképződés embernél egyáltalában nem jön létre. Sőt az előttünk

fekvő tényálladékból szinte bizonyosan következtethetem, hogy az állatkísérleteim tanúsága szerint embolusképződésre leghajlamosabb Salvarsandichlorhydrat, legalább is ha töményebb oldatban alkalmazzák, az ereken embernél is okoz salvarsan-embolusokat.

Ismeretes dolog, hogy midőn az ember- és állat-gyógyászatban még a savanyú salvarsanoldatot alkalmazták, az intravenás injectio után fellépett súlyos tünetek, az agoniás tünetek és a kórbonctani-kórszövettani lelet elemzése alapján már fölvetették, hogy a salvarsan a tüdőben emboliákat okoz s azon histológiai képek alapján, amelyeket a kísérleti állatoknál a savanyú salvarsanoldat alkalmazása után reakciónk láthatóvá tett, ennek a föltevésnek a helyességében nem kételkedhetünk. Nyúl-nál a salvarsandichlorhydrat (és a töményen alkalmazott alkalisalt salvarsan) praecipitatumának fennakadását a tüdőben *Stühmer*³⁾ is kitudta mutatni az *Ehrlich-Bertheim* reagenssel.

V. Szintelen organikus anyagok láthatóvá tétele a testben. Eredmények és kilátások.

Újabban figyelemre méltó törekvéseket registrálhatunk, melyek előtt hasonló célok lebegnek, mint aminő cél eltérésére a salvarsanokra vonatkozólag e közleményben módszert ajánlottam. Ezek a vizsgálatok szintén arra törekednek, hogy bizonyos szintelen szerves anyagokat a testben láthatóvá tegyenek.

A technikai elv, amit alkalmaznak, egészen más, mint amelyet én alkalmaztam. *Möllendorff* és *Herzfeld*¹⁸⁾ vizsgálatai adták hozzá az alapokat. Az ők vizsgálatai szerint basikus festékek is behatolnak a R. E.-be, csak hogy normalis körülmények közt ott nem halmozódnak fel. Ha azonban a basikus festéket olyan állatba injiciálják, amelyek előzőleg savanyú festékeket halmoztak fel, reticuloendothelialis sejtjeikbe, akkor a granulomoknak a basikus festékekkel való vitalis felülfestése jön létre a R. E. sejtjeiben. *Schulemann*¹⁹⁾, ²⁰⁾ aztán példát mutatott e tüménymény kiaknázásának egy érdekes lehetőségére: sikerült neki bizonyos szintelen medicamentumok halmozási helyeit kimutatnia basikus festékekkel való utólagos vitalis felülfestéssel. Később *Roehl*²¹⁾ sikerrel alkalmazta a chrysoidin R. basicus festéket a germaninsorozat szintelen sulfonsavai localisatiojának

kinyomozására, amely huyganyyszármazékok közé a nevezetes trypanosomagógyyszer: a Bayer 205 (Germanin) is tartozik.

*Schulemann*²⁰⁾ szerint remélhető, hogy ez a methodika még tovább is kiépíthető olyan szintelen colloidok, illetve semicolloidokra is, melyek normalis vagy kóros körülmények között a R. E. sejtjeivel kapcsolatba lépnek, mint pl. tápanyagok bomlás-termékei (fehérjék, zsírhasítási termékek s. i. t.), valamint toxinok és sok más biologiailag fontos anyagokra, melyek kolloid oldatúak. *Schulemann*t pontos és kiterjedt vizsgálatok savanyú festékekkel, vezették arra a felfogásra, hogy a colloidok (semicolloidok) eloszlása elsősorban a physico-chemiai oldódási caractertől van föltételezve és föltétlenül alaposan veszi valószínűnek azt, hogy pl. a fehérje hasítási termékek vagy a szappanok, melyeknek physico-chemiai oldódási karaktere sok tekintetben hasonló a savanyú festékekéhez, az élő szervezetben is hasonlóképen viselkednek, mint ezek s ilyenformán azokat a szóbanforgó módszerrel ki lehetne mutatni.

Az én eredményeim igazolják ezt a programot és munkahypothesist. Bár egészen más úton értem el az eredményt, mutatják a vizsgálataim, hogy láthatatlan organikus vegyületek láthatóvá tétele igen jól sikerülhet. Továbbá fokozzák a valószínűségét annak, hogy a szóban volt fontos szintelen anyagok a R. E.-el kapcsolatba lépnek s eszerint a basikus festékekkel való felülfestés lehetősége fönnáll. Ugyanis egyrészt az arsenobenzolok semicolloidalis oldatai több tekintetben hasonlóképen viselkednek, mint a disazofestékek oldatai s tényleg most kiderült, hogy vitalis eloszlásuk is rokon a savanyú festékekével.

Tehát hasonló physico-chemiai oldódási viszonyok esetében itt valóban a vitalis eloszlásviszonyok is hasonlónak bizonyultak. Másrészt a már *Schulemann* által gyanuba vett szappanokról most még inkább föltételezhetjük, hogy ebbe az eloszlástypusba tartoznak, mert a salvarsannal ismeretesen analog kolloidchemiai sajátságokat mutatnak. *Freundlich*, *Stern* és *Zocher*²²⁾ szerint a salvarsan és Neosalvarsan oldataikban mint semicolloidok lépnek fel, azaz ezek az oldatok úgy molekularis, mint kolloid-dispers részeket tartalmaznak, tartalmaznak közönséges ionokat és kolloidionokat: tehát kolloidelektrolytok, mint a szappanok, a cetylsulfonsav és a húgysavas sók oldatai. Érdekes, hogy éppen a húgysav ilyen szempontból való meg-

vizsgálásának szükségességére már *Schulemann*²³⁾ is figyelmeztetett.

A szintelen vegyületek láthatóvá tételére irányuló törekvések jelentőségét főleg az adja, hogy az anyagoknak minél gazdagabb sokaságára terjeszthetjük ki a mikroszkopos látás körét, annál szélesebb bázist nyer az anyagok distribúcióját kormányzó érek vitalis dynamikájának kísérleti kutatása.

Arról, hogy az arsenobenzolderivatumok szöveti kimutatására kidolgozott módszeremmel végzett kísérletekkel mennyire lehetett bepillantást nyerni ezen vegyületek eloszlásának vitalis dynamikájába, mennyire lehetett eddig eljutni a salvarsan-halmozás chemiai physico-chemiai és physiologiai feltételeinek megismerésében, arról a következő részekben számolok be.

Összefoglalás.

Eddig nem létezett módszer arra, hogy arsenobenzol-vegyületeket a szervezet belsejében mikroskoppal tanulmányozni lehessen. E nevezetes chemotherapeuticumok — nem lévén erős színük — a bekebelezés után a szövetekben, a sejtekben láthatatlan alakban vannak jelen és a próbálkozások, hogy a mikroszkopos localisatio láthatóvá tétessék, mindezideig sikertelenek maradtak. A specialis salvarsan problémák (a toxicus hatások, a cumulatio mechanismusa stb.) vizsgálatánál, újabban a reticuloendothel-készülék (R. E.) chemotherapeutikai jelentőségének kutatásánál, nagyon nélkülözték a vizsgálók a mikroszkop segítségét avégből, hogy a szer további sorsát a test belsejében szemmel kísérhessék. Különösen hiányzott egy módszer salvarsan praeparatumok R. E. sejtekben való halmozásának vizsgálatára; erre vonatkozólag exact adatok teljesen hiányoztak.

Most sikerült nekem betölteni ezt a hézagot a salvarsan biologiai vizsgálatának methodikájában. Eljárásommal a salvarsant és derivatumait a befecskendés után úgy az állat, mint az emberi szervezetben a szövetelemekben és sejtekben, láthatóvá lehet tenni. E mikrotechnikai módszer könnyen kivihető; ezüstnek a szövetekben való reductioján alapul, az ott vitalisan rögzült salvarsan által. Az arsenobenzol a szövetekben barnás-fekete színben tűnik elő.

Ezzel a mikrotechnikai feltüntetési eljárással az arsenobenzolok kimutatásánál eléretett az a legmagasabb teljesítmény, amire egyáltalában példa van hasonló elosztástypust követő anyagok szövettani demonstratiojában. A szövettani arsenobenzolképek optikai élesség és finomság tekintetében vetekednek a legszebb vitalis festésekkel.

A reactiot a szövetekben közvetlenül az injectio után minden valószínűség szerint a még lebontatlan, az arseno-vegyület fokozatán álló salvarsan adja; későbbi időben, ha nem le nem bontott arsenobenzol, akkor olyan termékek, amelyek a bomlásban még nem jutottak el az arsinsav-fokozatig.

Eljárásommal sikerült földerítenem a salvarsanok és a R. E. közötti kapcsolat kérdését, ad oculos demonstrálnom azt, hogy bizonyos arsenobenzolok a R. E.-ben halmozódnak fel és pedig nemcsak állatoknál (egér, patkány), hanem embernél is (neoezüstsáv.-halmozódás a Kupffer-sejtekben 10 éves gyermek májában). A reactio annyira érzékeny, hogy embernél is tanulmányozható vele a salvarsan viselkedése a testben, különösen a R. E.-ben. Kísérleti állatoknál könnyű mikrotechnikai munkával hamarosan egy qualitative és quantitative részletezett képet lehet alkotni a salvarsanvegyület localisatiojáról a testben, aminek fontossága a kísérleti vizsgálódás szempontjából nyilvánvaló.

Nagyszámú egérkísérletben megvizsgáltam az arsenobenzol képet a szervekben 9, a praxisban használt salvarsan-derivatumnál intrevenás adagolás után (salvarsan, mint chlorhydrat, mint alkalisó, ezüstsav, neoezüstsav, neosav, formaldehyd-sulfit-sav, epersav, sulfoxylsav, arsalyt). Az arsenobenzolképek lényeges és jellemző eltéréseket mutatnak a különböző derivatumoknál. A salvarsanok általában a distributionak, szöveti localisationak, halmozásnak azt a typusát követték, amelyet a savanyú vitalis festékek, különösen a benzopurpurin és a rokon vegyületek. Ennek az elosztástypusnak jellemző vonása az, hogy a befecskendett anyag befogadásában a R. E. szerepel — tehát reticuloendothelialis elosztástypust mutatnak. A szövetekben az arsenobenzolnak következő rögzülési typusait lehetett látni:

1. Szemcsés halmozódás a R. E. sejtekben.

2. Szemcsés halmozódás a vesetubulusok — főleg a fődarab (Hauptstück) — hámsejtjeiben.

3. Diffus beivódás specialis mesenchymaticus rost-structurákban (lép-stroma stb.).

4. Arsenobenzol embolusok a (hajszál) erekben.

A vizsgálataim kimutatták, hogy milyen nagy szerepe van (hajszáleres) arsenobenzol-embolusok képződésének bizonyos salvarsanoknál. Bizonyos derivatumoknak — így a neosalvarsannak is — fő megkötő-helye a kötőszövet.

A salvarsanok mikrotechnikai feltüntetése terén elért siker reményt nyújt arra nézve, hogy a jövőben sikerülni fog még más fontos szintelen szerves anyagok localisatioját is láthatóvá tenni a szervezetben.

Eine neue histochemische Methode zur biologischen Untersuchung des Salvarsan und verwandter Arsenobenzolderivate.

Zusammenfassung der Resultate.

Es wird ein neues Verfahren beschrieben, mit dessen Hilfe es gelingt, das Schicksal der in den Körper gelangten Arsenobenzol-Verbindungen innerhalb des Organismus zu erforschen. Da diese wichtigen Chemotherapeutica selbst keine starke Farbe haben, bleiben sie in den Zellen und Geweben unsichtbar; alle Versuche ihre Lokalisation sichtbar zu machen blieben bisher erfolglos. Bei der Untersuchung der Salvarsan-Probleme (toxische Wirkung, Mechanismus der Kumulation usw.) und — in neuerer Zeit — beim Studium der chemotherapeutischen Bedeutung des retikuloendothelialen Apparates (R. E.) wurde es als grosser Mangel empfunden, dass die Hilfe des Mikroskops zwecks Ermittlung des weiteren Schicksals dieser Verbindungen nicht in Anspruch genommen werden kann. Insbesondere fehlte eine Methode zur Untersuchung der Speicherung der Salvarsanpraeparate in den Zellen des R. E., diesbezüglich fehlten exakte Daten vollständig.

Es ist nun gelungen, diese Lücke in der Methodik der biologischen Salvarsan-Forschung auszufüllen. Mit der beschriebenen Methode gelingt es Salvarsan und seine Derivate nach deren Einverleibung in den Organismus sowohl in tierischen als auch in menschlichen Geweben und Zellen sichtbar zu machen. Dieses mikrotechnische Verfahren ist leicht ausführbar; es beruht auf der Reduktion des Silbers in den Geweben durch das dort vital fixierte Salvarsan. Das Arsenobenzol erscheint in den Geweben braun-schwarz gefärbt.

Meine Erfolge habe ich einem mikrochemischen Kunstgriff zu verdanken, der darin besteht, dass ich einen Isolator verwende und die Reaktion in den Geweben in einem Medium von starker Viskosität ablaufen lasse. Eine weitere Bedingung für die Erfolge meiner Methode lag in meiner Entdeckung, dass das latente Salvarsan, das in den Geweben vital gebundene Arsenobenzol, einfach mittels Formalin fixierbar ist.

Die zur Untersuchung auf Sa.-Gehalt bestimmten Organtheilen werden in einer Mischung von 4 Teilen dest. Wassers und 1 Teil einer 40%-igen Formalinlösung fixiert. Das fixierte Material wird binnen 4 Tagen aufgearbeitet. Länger sollen die Stückchen nicht in der Formalinlösung belassen werden, weil das Sa. durch die Flüssigkeit sichtlich aus den Geweben ausgeschwemmt wird. Aus den so vorbehandelten Gewebsstücken werden dann Gefrierschnitte angefertigt, u. zw. zur allgemeinen Übersicht der Verteilungs-Verhältnisse solche von 20—30 μ Dicke, zum Studium feinerer zellulärer Verhältnisse und der mit der Salvarsan-Deponierung einhergehenden histo-pathologischen Veränderungen Schnitte von möglichst 10 μ . Dies gelingt bei den Eingeweiden auch trotz der nur wenige Tage dauernden Fixation stets ohne besondere Schwierigkeiten.

Die Schnitte gelangen nun entweder direkt, oder nach Abspülen in Wasser — was nach meinen bisherigen Erfahrungen nicht schädlich ist — in ein versilberndes Reagens. Dieses Reagens ist stets frisch zu bereiten. In eine 1.5%-ige wässrige Silbernitratlösung werden so viele Tropfen von Liquor Ammonii caust. gegeben, als eben notwendig sind, damit die Flüssigkeit wieder klar wird, hierauf gibt man zu dieser Lösung Glycerin bidestill. purissimum in gleichen Mengen.

Das Reagens besteht also aus:

- 1 Teil Ammoniak-Silbernitratlösung und
- 1^o Teil reinsten Glycerins.

Diese Mischung wird in eine Petrischale gegossen und die Schnitte darin 30—35 Min. gebadet, wobei darauf zu achten ist, dass sie nicht aufeinander zu liegen kommen. Während des Badens soll die Schale leicht bewegt werden, damit sich etwaige Luftblasen entfernen.

In diesem Reagens färbt sich das in den Geweben vital gebundene Salvarsanderivat braun oder schwarz.

Um nun das überflüssige nicht reduzierte Silber zu entfernen, werden die Schnitte, nachdem sie in dest. Wasser ca. 1 Minute lang gewaschen worden waren, in eine 1%-ige wässrige Natriumthiosulfatlösung gelegt, wo sie 6—10 Min. verbleiben; dies genügt auch zur Dauerfixierung der Schnitte. Hierauf werden die Schnitte in dest. Wasser abgespült, dann in der üblichen Weise entwässert und in Xylol, Kanadabalsam usw. unter einem Deckglas aufbewahrt. Es ist darauf zu achten, dass stets auch Praeparate angefertigt werden, welche nur mit dem Salv. Reagens behandelt, worden waren, sonst aber ungefärbt sind, um das Ergebnis der Salv. Reaktion richtig beurteilen zu können.

Da obiges Verfahren die Schnitte nicht schädigt, können gleichzeitig auch andere Färbemethoden ausgeführt werden z. B. Kernfärbungen (Alaunkarmin, Haematoxylin), Fettfärbungen (Scharlachrot) usw., welche tadellos gelingen.

Der Gang der Untersuchung auf Arsenobenzole ist also kurz folgender:

1. Fixieren in Formalinlösung, 1—4 Tage.
2. Gefrierschnitte.
3. (Destill. Wasser).
4. Silbernitrat-Ammoniak-Glycerin, 30—35 Min.
5. Destill. Wasser, 1 Min.
6. Natriumthiosulfat 1%, 6—10 Min.
7. Destill. Wasser.
8. (Kernfärbung, oder dgl.).
9. Entwässern.
10. Kanadabalsam, Deckglas.

Wie man sieht, ist dieses Verfahren des histologischen Arsenobenzolnachweises kaum komplizierter, als der einfachste histologische Eisennachweis.

Mit diesem mikrotechnischen Darstellungsverfahren wurde bei dem Nachweis der Arsenobenzole eine derart grosse Leistung erzielt, wie sie nur überhaupt bei der histologischen Darstellung von Stoffen mit ähnlichem Verteilungstypus bisher erreicht werden könnte. Die histologischen Arsenobenzolbilder dürfen was optische Schärfe und Feinheit anbelangt den schönsten Vitalfärbungen an die Seite gestellt werden.

Die Reaktion wird in den Geweben unmittelbar nach der Injektion höchstwahrscheinlich durch das noch ungespaltene auf der Stufe der Arseno-Verbindungen stehende Salvarsan hervorgerufen, später wenn nicht durch ungespaltenes Arsenobenzol, so durch Produkte, welche in der Spaltung noch nicht den Grad der Arsinsäure erreichten.

Mit der Methode gelang es, in der Frage des Zusammenhanges zwischen den Salvarsanen und dem R. E. eine Klärung zu schaffen, ferner ad oculos zu demonstrieren, dass gewisse Arsenobenzole im R. E. gespeichert werden, u. zw. nicht nur bei Tieren (Maus, Ratte) sondern auch beim Menschen (Silbersalvarsan-Speicherung in den Kupffer-schen Zellen der Leber eines 10 jähr. Kindes). Die Reaktion ist so empfindlich, dass man damit auch beim Menschen das Verhalten des Salvarsans im Körper, insbesondere im R. E. studieren kann. Bei Versuchstieren gelingt es mittels leichter mikrotechnischer Arbeit in kurzer Zeit ein qualitativ und quantitativ differenziertes Bild über die Lokalisation der Salvarsanverbindungen im Körper herzustellen. Es ist klar, wie wichtig dies vom Standpunkt der experimentellen Forschung ist.

In einer grossen Zahl von Versuchen an Mäusen wurde das Arsenobenzolbild in den Organen nach intravenöser Injektion von 9 verschiedenen in der Praxis gebräuchlichen Salvarsanderivaten untersucht (Salvarsan als Chlorhydrat, als Alkalisalz, Silbersalvarsan, Neosilbersalv., Neosalv., Formaldehyd-Sulfit-Salv., Eparseno, Sulfoxylsalv., Arsalyt). Die Arsenobenzolbilder zeigen bei den verschiedenen Derivaten wesentliche und charakteristische Differenzen. Was die Distribution, die Gewebslokalisation und die Speicherung anlangt, zeigen die Salvarsane im allgemeinen den Typus der sauren Vitalfarbstoffe, insbesondere den des Benzopurpurin und verwandter Verbindungen. Zur Charakteristik dieses Typus gehört der Umstand, dass bei der Aufnahme des injizierten Stoffes das R. E. eine Rolle spielt; die genannten Verbindungen zeigen also einen retikuloendothelialen Lokalisations-Typus. In den Geweben waren folgende Lokalisationstypen des Arsenobenzols zu finden:

1. Körnige Speicherung in den Zellen des R. E.
2. Körnige Speicherung in den Epithelzellen der Nierentubuli-insbesondere in denen des Hauptstückes.

3. Diffuse Durchtränkung spezieller mesenchymatöser Faserstrukturen (Milz-Stroma usw.).

4. Arsenobenzol-Emboli in den (Kapillar-) Gefässen.

Obigen Untersuchungen haben gezeigt, wie gross die Rolle der Bildung der (kapillären) Arsenobenzol-Emboli bei gewissen Salvarsanen ist. Der Haupt-Fixations-Ort gewisser Derivate — so auch des Neosalv. — ist das Bindegewebe.

Der auf dem Gebiete des mikrotechnischen Nachweises der Salvarsane erzielte Erfolg gestattet zu hoffen, dass es in der Zukunft gelingen werde, die Lokalisation auch anderer farbloser organischen Stoffe im Organismus sichtbar zu machen.

Irodalom.

1. *Jancsó, N. jun.*: Neuer Weg zur pharmakodynamischen Beeinflussung des retikuloendothelialen Systems. Deutsche med. Wochenschr. 1927. No. 27. S. auch: Zeitschr. f. die ges. experim. Medizin. 1927. B. LYI. 1—2.

2. *Jancsó, N. jun.*: About the derivatives of arsenobenzene and the acid azo-stains and their similar distribution in the organism. Arch. f. experim. Zellforschung. 1928. B. VI.

3. *Stühmer, A.*: Arch. f. Dermat. u. Syphil. 1914. B. 120. S. 589.

4. *Stühmer, A.*: Kolle-Zieler: Handbuch d. Salvarsantherapie. Urban & Schwarzenberg. 1924. B. I. S. 485.

5. *Ehrlich, P. u. C. A. Herter*: Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. B. 41. S. 379.

6. *Tryb, A.*: Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1911. B. 52. S. 405.

7. *Voegtlin, C. u. H. W. Smith*: Journ. of pharm. and experim. ther. 1920. Vol. 15. p. 475.; 1921. Vol. 16. p. 199.; 1921. Vol. 16. p. 449.

8. *Voegtlin, C.*: Physiol. Review. 1925. V. p. 63.

9. *Voegtlin, C., Dyer, H. A. u. Leonard, C. S.*: Public. Health Rep., Washington D. C. 1923. XXXVIII. No. 33. p. 1882.

10. *Voegtlin, C., Dyer, H. A. u. Miller, D. W.*: Journ. of Pharm. and exper. ther. 1924. XXIII. p. 54.

11. *Voegtlin, C., Johnson, J. M. a. Dyer, H. A.*: Journ. of pharm. and exper. ther. 1926. XXVII. p. 467.

12. *Simič, T. V.*: Zeitschr. f. Hyg. 1923. B. 99. S. 417.

13. *Schlossberger, H.*: Kolle-Zieler: Handbuch d. Salvarsantherapie. Urban & Schwarzenberg. 1924. B. I. S. 19.

14. *Schlossberger, H.*: Chemotherapie der Infektionskrankheiten. 1927. Kraus-Brugsch: Spezielle Patologie und Therapie innerer Krankheiten. Urban & Schwarzenberg. Berlin u. Wien. Lief. 456—459.

15. *del Baere, L. J.*: Wiener klin. Wochenschr. 1925. XXXVIII. No. 42. S. 1130.

16. *Bauer, H.*: Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. Ther. u. d. Georg Speyer
Hause Frankfurt a. M. H. 8. 1919. S. 43.
17. *Wechselmann, W., G. Lockemann u. W. Ulrich*: Arch. f. Dermat
u. Syph. 1923. B. 142. S. 163.
18. v. *Möllendorf u. E. Herzfeld*: Anat. Hefte. I. 1917. 164. S. 451.
19. *Schulemann, W.*: Zeitschr. f. angew. Chemie. 1921. S. 238.
20. *Schulemann, W.*: Deutsche med. Wochenschr. 1927. No. 4.
21. *Roehl, W.*: Arch. f. Schiffu. u. Trop. Hyg. 1926. XXX. Beih. I.
S. 103.
22. *Freundlich, H., H. Zöcher u. R. Stern*: Biochem. Zeitschr. 1923. B.
138. S. 307.
23. *Schulemann, W.*: Biochem. Zeitschr. 1917. B. 80. S. 1.
-

II. RÉSZ.

**A chemotherapiás arsenobenzolvegyületek
distributiojának chemiai, physikochemiai
és physiologiai feltételei.**

	Oldal
I. A humoralis arsenobenzol-praecipitatio	43
II. Arsenobenzol-származékok vitális viselkedésének elemzése „in vitro“ kísérletekkel	44
1. Vegyi szerkezet és humoralis praecipitatio	44
2. Salvarsanoldatok kémhatása és a humoralis praecipitatio	47
3. Az arsenobenzol derivátumok viselkedése anorganicus serumban	47
4. Gelatina-salvarsan keverék viselkedése in vivo és in vitro	48
III. Az arsenobenzol-származékok vegyszerkezete, physicochemiai sajátságai és a szöveti arsenobenzol-képek közötti összefüggés	56
IV. Különböző arsenobenzol-származékok eltérő distribúciója az emberi testben	62
V. A reticuloendothelialis halmozódás mechanizmusa	64
Összefoglalás	77
— Die chemischen, physikochemischen und physiologischen Bedingungen der Distribution der chemotherapeutischen Arsenobenzolverbindungen (Zusammenfassung der Resultate)	80
Irodalom	83

Az I-ső részben vázoltuk a vitalis salvarsan-eloszlás és halmozás morphológiáját, most lássuk a kérdés dynamikai oldalát. Vizsgáljuk azt, hogy milyen okok működnek közre az eloszlási és halmozási viszonyok kialakulásában, kutassuk a folyamatok vegyi, physico-chemiai és physiologiai feltételeit és a specialis különbségek okát a különböző derivatumok viselkedésében.

I. A humoralis arsenobenzol-praecipitatio.

Az arsenderivatumok eloszlását, halmozását és cumulatioját a szervezetben, egereken végzett vizsgálataink szerint, döntően befolyásolják humoralis reactiók, melyek a salvarsanok és a vér közt a keringésben lejátszódnak. Ezek a reactiók dispersitas csökkenéssel és arsenobenzolt tartalmazó praecipitatum képződésével járnak. Egyik csoportja az arsenobenzoloknak, a vérben sok praecipitatumot képez, a praecipitatum durvább része az erekben, főként hajszálerekben fennakad és arsenobenzol-embolusok keletkeznek, a finomabb fractioja a praecipitatumnak a reticuloendothel sejtekbe mohón felvételik. Az arsenobenzol embolusok és a reticuloendothelben nagymennyiségben felhalmozott arsenobenzol tulajdonkép a humoralisan képződött praecipitatum, a szövetekben való megkötetés kétféle formájában. Ezért mondtuk, hogy a humoralis reactiók döntően befolyásolják az eloszlást és halmozást. Az arsenobenzolok másik csoportja, a vérben sokkal kevésbbé, vagy nem praecipital, következésképp embolusok alig, vagy nem képződik, a reticuloendothelben gyorsan, nagy tömegben nem rakódik le arsenobenzol.

Az erősen praecipitáló csoport: a salvarsandichlorhydrat, az ezüstsalvarsan, az alkalisalt salvarsan és a neoezüstsalvar-

san. Ezek között is gradualis különbségek vannak: a legkisebb adagban a legtöbb (és legdurvább) praecipitatumot a salvarsan-chlorhydrat képezi, azután következik az ezüstsalvarsan, az alkalisalt salvarsan, végül a neoezüstsalvarsan, melyből csak közel kétszeres adag $= \frac{1}{175}$ grm. hoz létre megközelítőleg olyan gazdag emboliát és reticuloendothelialis halmozást egérnél, mint $\frac{1}{300}$ grm. ezüstsalvarsan (20 grm. testsúlyra). A nem, vagy viszonylag igen kevésbé praecipitáló derivatumok: a neosalvarsan, sulfo-treparsénan, sulfoxylsalvarsan, eparséno, arsalyt.

Elsősorban arra a kérdésre kerestünk feleletet, hogy mi az oka bizonyos derivatumoknál az arsenobenzol tartalmú humoralis praecipitatum képződésének? Mi az oka annak, hogy viszont más derivatumok a vérben nem praecipitálnak? Mennyiben lehetne magyarázatot találni a humoralis praecipitatio fokozati különbségeire az egyes derivatumoknál?

Ezekre a kérdésekre az alább következő adatok és kísérletek alapján igyekeztünk válaszolni.

II. Arsenobenzol-származékok vitalis viselkedésének elemzése „in vitro” kísérletekkel.

Megállapítottuk, hogy a különböző arsenobenzolszármazékoknak a vérben való praecipitatio tekintetében kimutatott eltéréseivel feltűnő párhuzamosságot mutatnak eltéréseik bizonyos vegyi és physikai tulajdonságok tekintetében in vitro. Az in vitro viszonyok visszatükrözni látszanak az in vivo viszonyokat.

Ilyen parallelismusok a következők:

1. Vegyi szerkezet és humoralis praecipitatio.

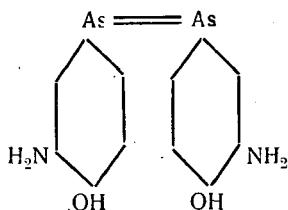
A megvizsgált arsenobenzol származékok közül a vérben azok a vegyületek képeztek az egerek vérkeringésében praecipitatumot, amelyekben a savanyú (HCl) vagy basicus (Na) csoportok közvetlenül az arsenobenzol NH_2 illetőleg OH csoportjához kapcsolódnak (a salvarsan dichlorhydrátja és natriumsói, ezüstsalvarsan natrium), vagy pedig a vegyület két olyan arsenobenzol molecularis vegyülete, amelyek közül csak egyik tartalmaz erősebb savanyú csoportot (neoezüstsalvarsan ==

ezüstsalvarsan + neosalvarsan). Nem képeztek praecipitatumot azok a vegyületek, amelyekben a Na csoport erős savanyú oldalláncokhoz (formaldehydsulfoxylsav, formaldehydkénessav, carbaminsav) kapcsolódik (neosalvarsan, sulfoxylsalvarsan, sulfotreparsenan, arsalyt), továbbá a salvarsánnak vizsgált stabil cukorvegyülete (eparséno). *Azaz a vizsgált salvarsan csoportban a humoralis praecipitatum-képződés elmaradása eseteiben mindig azt constatatálhatjuk, hogy az illető vegyületek substituálva vannak bizonyos radicalisokkal, amelyek a praecipitáló vegyületekből hiányoznak.* Az 5 nem praecipitáló derivatumban 4 különböző radicalis szerepel; ezek közül három (formaldehydsulfoxylsav, formaldehydkénessav, carbaminsav) megegyezik abban, hogy viszonylag erős savradicalisok.

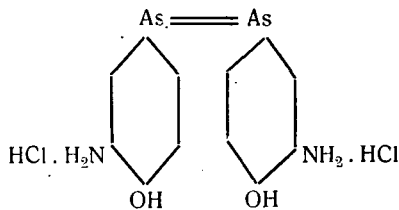
Ennélfogva a priori, gondolni lehet, hogy a praecipitátot gátló hatásuk az erős savcharacteren alapul.

A dioxydiaminoarsenobenzol-sorozat vegyi képletei.

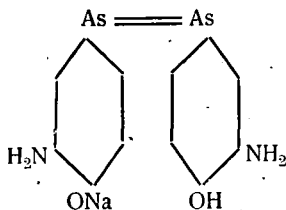
A vastag szedéssel jelölt csoportok bekapcsolása vizsgálataink szerint döntően megváltoztatja az arsenobenzol-elosztás képét a szervezetben.



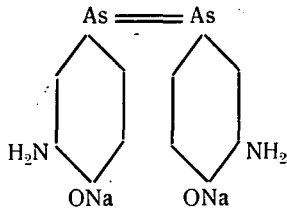
Dioxydiaminoarsenobenzol =
salvarsanbasis, Ehrlich 592.



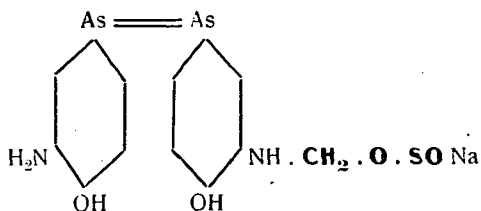
Dioxydiaminoarsenobenzol-
dichlorhydrat = salvarsan, Ehrlich 606.



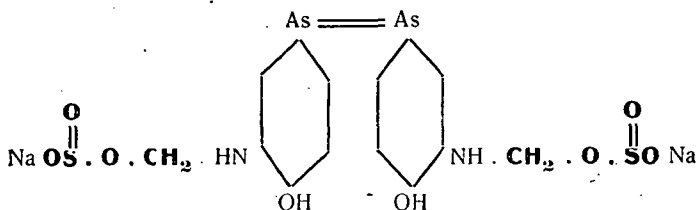
Dioxydiaminoarsenobenzol-
mononatrium.



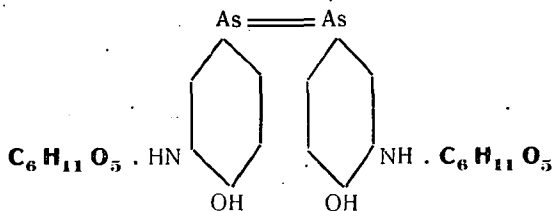
Dioxydiaminoarsenobenzol-
dinatrium.



Dioxydiaminoarsenobenzol-[mono]*methansulfinsavas-natrium = Neosalvarsan.

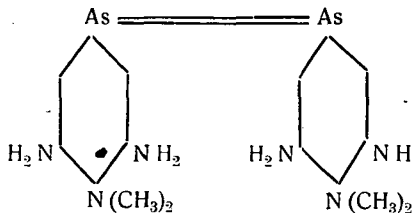


Dioxydiaminoarsenobenzol-dimethansulfonsavas-natrium = formaldehyd-sulfit-salvarsan = (sulfo-trepersean).



Diglucosidodioxydiaminoarsenobenzol (ismert szerkezetű glucose-salvarsan; példajaként említve a cukor-salvarsan vegyületeknek).*

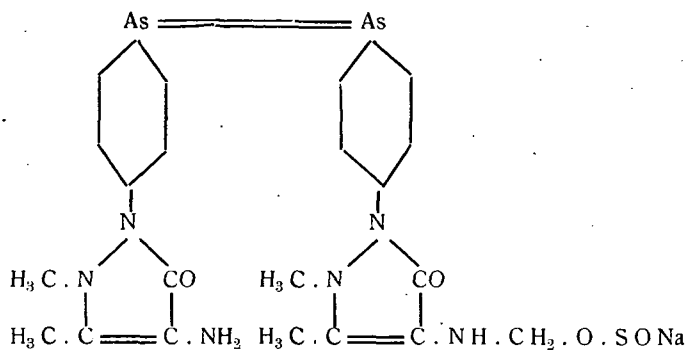
Vizsgált arsenobenzol-származékok képletei:



Bismethylamino-tetraminoarsenobenzol = Arsalyt-basis;
mint *carbaminat* bicarbonatban oldva = Arsalyt.

* A kereskedelmi productum a mono- és disubstitúciós termék keveréke.

** Az eparséno (Pomaret 132), amit mi vizsgáltunk (Pomaret 1)²⁾ szerint szintén glucose-salvarsan vegyület.



4 — arsenodi — (1 — phenyl — 2, 3 — dimethyl — 4 — amino — 5 pyrazolon) — monomethansulfinsavas-natrium = Sulfoxyl-salvarsan.

2. Salvarsanoldatok kémhatása és a humoralis praecipitatio.

<i>Derivatum:</i>	<i>Kémhatás:</i>	<i>Praecipitatio intensitása:</i>
Salvarsandichlorhydrat	savanyú	maximális
Ezüstsalvarsan	lúgos	igen erős
Salvarsan alkalizált	lúgos	erős
Neoezüstsalvarsan	gyengén lúgos	közepes
Neosalvarsan	neutrális	nyomok
Sulfotreparseman	neutrális	⊖
Sulfoxylsalvarsan	igen gyengén lúgos	⊖
Eparséno	neutrális	⊖
Arsalyt	igen gyengén lúgos	⊖
	(Giemsa)	

A szervezetben erősen praecipitálnak azok a derivatumok, amelyek erősen lúgos, vagy savanyú vegyhatásúak, vagyis erősen hydrolyszálnak, — átmenetet képez egy gyengébben hydrolyszáló vegyület: a neosilbersalvarsan; nem praecipitálnak a nem, vagy alig hydrolyszáló derivatumok, tehát amelyeknek vegyhatása neutrális, vagy közel neutrális.

3. Az arsenobenzol derivatumok viselkedése anorganikus serumban.

Ebben a kísérletben a különböző származékokat egy olyan tényező hatásának tettük ki, amely tényező a vérben is jelen van: a vér anorganicus milieujébe helyeztük azokat. Egyes de-

derivatumok a serumsó oldatban praecipitálnak — tehát egy olyan hatáseredmény, mely azonos értelmű azzal, amit a vérben tapasztaltunk, mert ott is arsenobenzol reactiot adó praecipitatum képződött.

A különböző derivatumok 1% oldatából 1—1 cm³-t belecsepegtettünk kémcsősorba töltött 20—20 cm³ 1% Normosal oldatba. Tíz perc múlva leolvásva az eredményt, az a következő volt:

Salvarsan-dichlor-hydrat	Ezüst salvarsan	Salvarsan alkalizált (mononatriumsó)	Neoezüst salvarsan	Neo-salvarsan
Durva csapadék	Durva csapadék	Durva csapadék	Finomabb csapadék	Semmi csapadék
Sulfotreparsenan		Eparseno		Sulfoxylsalvarsan
Semmi csapadék		Semmi csapadék		Semmi csapadék

Tehát *mindazok a derivatumok, amelyek a vérben praecipitatumot képeznek, az „anorganicus serumban” is kicsapódnak; ellenben a vérben nem praecipitáló salvarsanok oldatban maradnak.* A praecipitáló salvarsanok között bizonyos mértékig mutatkozni látszanak a gradualis különbségek is. Az ezüst-salvarsan, amely a vérben igen erősen praecipitál, a normosal oldatban másodpercek alatt durva pelyhekben csapódik ki; ellenben az neoezüstsalsalvarsan, amelynél a praecipitatio intensitása a vérben kisebb, az első pillanatban még homogen, bár már opalescáló keveréket ad s a csapadékképződés elhúzódó és finom pelyhű. Tehát a két ezüstsalsalvarsannak in vivo észlelt különbsége itt is hasonló értelemben visszatükröződni látszik.

4. Gelatinasalversan keverékek viselkedése in vivo és in vitro.

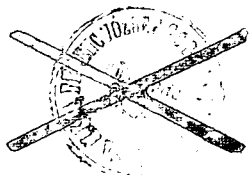
Igen fontosnak tartjuk azt az észleletünket, hogy gelatinának a hozzáadása a befecskendett arsenobenzol oldathoz, bizonyos, különben erősen praecipitáló salvarsanoknál *az embolusképződést teljesen, a reticuloendothelialis halmozódást egy időre elnyomni képes.* Kísérleteinket egereken végeztük. Salvarsant dest. vízben oldottunk fel olyan mennyiségben, hogy

az oldat 0.5 cm^3 -e a kísérleti állat súlyára kiszámított dosis toleratát ($\frac{1}{275}$ gr. pro 20 gr. testsúly) tartalmazza. Az alkalizáláshoz annyi NaOH-t használtunk el, hogy a *dinatriumsó* oldata keletkezzék. Ebből az oldatból 0.5 cm^3 -t 0.5 cm^3 „Merck“-féle 10%-os gelatina oldattal (Gelatina ster. pro inj. „Merck“) kevertünk, és a keveréket farokviszérbe injiciáltuk. 70 perc múlva leölve az állatokat és az arsenobenzol reakcióval megvizsgálva a szerveket, teljesen eltérő képet találtunk attól, amelyet gelatinnal nemkevert salvarsan befecskendezése után találtunk. Ugyanis sem a tüdőben, sem a többi szervekben nem találtunk egyetlen arsenbenzol embolust sem s a reticuloendothelben is csak minimális nyomokban volt salvarsan. A gelatina tehát meggátolta az arsenobenzol praecipitációját a vérben. Ugyanez történt akkor is, ha ezüstsalvarsant kevertünk gelatinával, pedig különben, amint az többször szóba került, ez a derivatum rengeteg embolust képez a hajszálerekben és gyorsan nagy tömegben rakódik le a reticuloendothelben. Embolusok később sem képződnek, ellenben, amint azt az ezüstsalvarsan + gelatina esetében tapasztaltuk, a reticuloendothelialis halmozódás órákmúlva mégis megindul és tekintélyes fokot érhet el. Az arsenobenzolkép a szervekben azonban még 24 óra múlva is eltér attól, amit a tiszta (ezüst-) salvarsannal kezelt kontroll állatoknál találunk a szervekben.

A szóban forgott derivatumok acut mérgezőhatásának figyelemre méltó csökkenéséről, amely a leírt tünetmennyel kapcsolatos, később fogunk beszélni, a 3. részben.

Valószínűnek tartjuk, (lásd az alábbi adatokat) hogy ugyanilyen hatást mutatott volna a gelatina, ha a kísérleteket neoezüstsalvarsan-nal, vagy „salvarsannatrium“ „Höchst“-el végeztük volna.

A gelatina hatás analysise céljából a következő vizsgálatot állítottuk be: A különböző salvarsan derivatumokból 1%-os oldatokat készítettünk. Az oldatok $1-1 \text{ cm}^3$ -ét csökkenő mennyiségű „Merck“-féle gelatina oldattal kevertük és azután kémcsövekbe töltött 20—20 cm^3 1%-os Normosal oldatokba öntöttük. Az eredményt a következő táblázat tünteti fel:



Leolvasás ideje.

SALVARSANDICHLORHYDRAT 1⁰/₀-os.

50

keveredés pillanatában:	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 10 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.1 cm ³ gelatin 10 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀
3' múlva:	kicsapódás	kicsapódás	kicsapódás	erős zavarodás
30' múlva:	durva kicsapódás	durva kicsapódás	durva kicsapódás	kicsapódás
	tömeges üledékképződés	tömeges üledékképződés	tömeges üledékképződés	tömeges üledékképződés
SALVARSAN ALKALIZÁLT MONONATRIUM SÓ 1⁰/₀os.				
keveredés pillanatában:	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 10 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.1 cm ³ gelatin 10 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀
3' múlva:	zavarodás	zavarodás	zavarodás	zavarodás
30' múlva:	kicsapódás	zavarodás	kicsapódás	kicsapódás
	üledék	zavarodás	üledék	tömeges üledékképződés
SALVARSAN ALKALIZÁLT DINATRIUM SÓ 1⁰/₀-os.				
keveredés pillanatában:	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 10 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.1 cm ³ gelatin 10 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀
3' múlva:	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás
30' múlva:	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás nincs	kicsapódás
	zavarodás nincs	egyenletes zavarodás	kicsapódás	tömeges üledékképződés

Leolvasás ideje.

EZÜST SALVARSAN 1⁰/₀-os.

keveredés pillanatában :	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.1 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀
3' múlva :	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás nincs	durva kicsapódás
30' múlva :	zavarodás nincs	zavarodás nincs	opalescaló zavarodás üledék	kezdődő ülepedés masszív üledékképződés
NEOEZÜSTSALVARSAN 1⁰/₀-os.				
keveredés pillanatában :	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.1 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 0.5 cm ³ gelatin 1 ⁰ / ₀ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀	1 cm ³ + 20 cm ³ Normosal 1 ⁰ / ₀
3' múlva :	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás nincs	opalescaló zavarodás
30' múlva :	zavarodás nincs	zavarodás nincs	opalescaló zavarodás kicsapódás	kicsapódás ülepedés

A táblázatból kitűnik, hogy a gelatina bizonyos derivátumokhoz hozzákeverve azokat megvédi az anorganicus serum kicsapó hatásával szemben. Ilyen kifejezett védőhatás érvényesül éppen a dinatriumsalvarsan-nál és az ezüstsalvarsannál is, amelyeknél azt találtuk, hogy gelatinával keverve a kísérleti állatok vérében sem csapódnak ki. Igen kifejezett védőhatás mutatkozott a neoezüstsalvarsan-nál is. *Tehát a Normosal-lal végzett kísérlettel ebben a tekintetben is utánózni lehet az in vivo viszonyokat.*

A gelatinának ez a hatása kétségtelenül azon alapul, hogy a gelatina a védőcolloidok példájára összeköttetésbe lép a salvarsan-sol-okkal. Ez a védőhatás legkifejezettebben érvényesül a legkülönbözőbb kicsapó agensekkel szemben, pl. neutralis sók, egy és több értékű ionok-kal, savakkal szemben. A védő colloid-hatás erősségét mutatja az, hogy elegendő mennyiségű gelatinával kevert dinatriumsalvarsan oldatot hígított ecetsavval, vagy kénsavval savanyú kémhatásúvá változtathatunk, anélkül, hogy látható zavarodás keletkeznék; holott a nem védett salvarsan oldatból ezeknek a reagenseknek a hozzáceppentésére azonnal masszív csapadékképződés közben kiválik a salvarsan-basis, illetőleg a második esetben, *Bauer és Benda*³⁾ (l. 400. lap) adata szerint az oldhatatlan salvarsansulfat.

Ezek az adataink bizonyos ellentétben állanak *H. Freundlich*, *R. Stern* és *H. Zocher*-nek egy a salvarsan és neosalvarsan colloidchemiai tulajdonságairól szóló értekezésével. E szerzők szerint (savanyú) salvarsanoldatok érzékenységet NaCl coaguláló hatásával szemben jelentékenyen fokozni lehet, ha azok gelatina-sol-okkal kevertetnek. Vizsgálataikból azt következtetik, „dass durch Gelatine eine ausgesprochene Sensibilisierung des Salvarsans für Elektrolytkoagulation bewirkt wird“. Továbbá a következőket fejtik ki: „Wir glauben diese letztere Tatsache scharf betonen zu müssen, weil in der Literatur gelegentlich empfohlen wird, Gelatine als „Schutzkolloid“ den Salvarsanlösungen vor der Injektion beizufügen. Nach den eben geschilderten Versuchen scheint das theoretisch durchaus nicht unbedenklich zu sein. Es müsste zum mindesten der experimentelle Nachweis geliefert werden, ob und in welchen Konzentrationen überhaupt eine Schutzwirkung der Gelatine auf Salvarsan möglich ist. Es darf aber nicht ausser acht ge-

lassen werden, dass die so oft generell als Schutzkolloide bezeichneten hydrophilen Sole, wie Gelatine, z. B. sehr häufig eine sensibilisierende, also entgegengesetzte Wirkung ausüben“.

Ezekhez a sorokhoz néhány kritikai megjegyzést kell fűzünk. *Freundlich* és munkatársainak concret adatai természet-szerűleg helyesek, csak hogy az általuk elvégzett kísérletek egyáltalában nem voltak elégségesek ahhoz, hogy azokból helyes képet lehessen alkotni a gelatina colloid-chemiai jelentőségéről és toxikologiai jelentőségéről az illető arsenobenzol készítménynél, vagy éppen általában a therapiás arsenobenzol-derivatumoknál. Értékezésükből hiányzik annak constatalása, hogy gelatina arsenobenzol derivatumoknál a lehető legfeltűnőbb védőcolloid hatást fejtheti ki. Ilyen erős védőcolloidhatást lehet tapasztalni az ezüstsalvarsannál és a neoezüstsalvarsannál. Ezeket a derivatumokat ők nem vizsgálták meg s ennél fogva a tünetényt itt nem is észlelhették. Csak hogy éppen ilyen kifejezett védőhatás előfordul ugyanannál a salvarsan készítménynél is, amelyet éppen vizsgáltak. A szerzők gelatinának „salvarsanoldatokra“ kifejtett hatásáról beszélnek. A salvarsan azonban a savanyú oldaton kívül még kétféle oldatban alkalmaztatik: mint *mononatrium*- és mint *dinatrium*-só oldat. A közleményből megállapítható, hogy a szerzők a salvarsandichlorhydrat oldaton kívül csak a mononatrium só oldatát vizsgálták. Amint megjegyzik: a salvarsant az injectiok számára megadott előírás szerint alkalizálták. Tudvalevő dolog, hogy az *Ehrlich* eredeti előírása és a höchsti gyár által az ampullákhoz mellékelt utasítás szerint készített oldat a salvarsant mononatrium sója alakjában tartalmazza. Ha $\frac{1}{3}$ -ad résszel több NaOH-át adtak volna az oldathoz, nem kerülhette volna el a figyelmüket az, hogy a gelatina a kezükben levő salvarsannál is fejthet ki messzemenő védőcolloid hatást. Amerikában az egészségügyi hivatalnak az arsenobenzol therapia gyakorlatára vonatkozó utasítása értelmében *dinatriumsalvarsan* oldatot alkalmaznak. Az amerikai szerzők adatai mindig a diphenolat oldatra vonatkoznak (l. *Collier*⁵⁾ referatumaát is) és a dinatriumsó oldatot vizsgálta *Oliver* és *Yamada*⁶⁾ is, akiknek a vizsgálataira a közlemény céloz. *Freundlich* és munkatársai nem vették észre, hogy vizsgálati objectumuk nem azonos az amerikai

szerzőkével, s ennél fogva saját vizsgálataikból ezekre a vizsgálatokra vonatkozólag nem vonhatnak le következtetést.

Annyit azonban concedálhatunk, hogy a gelatinnak esetleges therapiás alkalmazása esetén nem szabadna azt egyáltalában és minden tekintet nélkül az arsenobenzolderivatum minőségére, hozzákeverni méregtelenítés céljából. Azonban olyan derivatumoknál, amelyeknél a gelatina in vitro védőhatást fejt ki, amint azt nekünk először sikerült ad oculos demonstrálni: cz a védőhatás a szervezeten belül is érvényesül; az embolusképződésre vezető rapid, durva humoralis praecipitatio a vérben nem jön létre. Ám ez a folyamat éppen elsőrangú fontosságú szereplő az acut mérgezőhatás létrejöttében. Az, hogy más salvarsan oldatoknál ez a colloid sensibilisáló hatást fejt ki, gyakorlatilag teljesen irreleváns.

Freundlich és társai közleménye számunkra azért volt értékes, mert felhívta a figyelmünket hydrophil colloidoknak sensibilisáló hatásaira a salvarsan sorozatban. Ilyen sensibilisáló hatást fejt ki a gelatina pl. a salvarsan chlorhydratjánál, amint azt *Freundlich*-ék már constataták, továbbá a salvarsan csupán a mononatrium só keletkezéséig alkalizált oldatánál. Ezt a sensibilisáló hatást tapasztalni lehetett a fenti táblázatban feltüntetett vizsgálatnál is. A salvarsan dichlorhydrat és a mononatrium só törzsoldatának összekeverésekor a (konyhasó tartalmú) „Merck“-féle gelatina oldattal már képződött zavarodás, vagy csapadék. A gelatinázott dichlorhydrat-oldat a Normosal-oldattal keverve sokkal durvább rögekben csapódott ki, mint a gelatinamentes controll oldat. Sensibilisáló hatásokat constatatunk még a myosalvarsannál (a hasonló francia készítmény, amellyel a vizsgálatokat kezdtük, időközben kifogyott s így azt nem vizsgálhattuk) a sulfoxylsalvarsannál (Op. Nr. 95., Höchst, in substantia, államilag controllálva) és igen kifejezetten a neosalvarsan-nál. Ennek a colloidchemiai sensibilisációnak a jelentőségére a későbbiekben még visszatérünk.

Az 1—4. pontok alatt felsorolt adatok alapján a következőképpen következtetünk:

Annak az alapján, hogy

a) az „anorganicus serum“ bizonyos arsenobenzolderivatumokkal alkali (NaOH)-ban oldódó praecipitatumot képez hasonlóan a vérhez;

b) az anorganicus serumban is éppen azok a derivatumok praecipitálnak, amelyek a keringő vérben, ellenben a vérben nem praecipitáló derivatumok oldatban maradnak;

c) az „anorganicus serum“ egy olyan tényező, amely a vérben is jelen van;

d) bizonyos arsenobenzol oldatok gelatinával keverve sem az anorganicus serumban nem praecipitálnak, sem a keringő vérbe fecskendezve, azaz a gelatina, amelynek szerepét itt védőcolloid funkciójával kell kapcsolatba hoznunk, in vitro és in vivo hasonló értelmű hatást fejt ki, *következtetjük, hogy az arsenobenzol oldatok rapid praecipitációjának oka a vérben elsősorban a vér elektrolyt milieujének az arsenobenzol oldatokra gyakorolt hatásában keresendő és különböző derivatumok különböző humoralis viselkedése elsősorban éppen a vér-elektrolytoknak arsenobenzol oldatokra való hatását meghatározó, befolyásoló tényezők különböző constellációjára vezetendő vissza.*

Továbbmenőleg annak alapján, hogy

e) feltűnő összefüggés mutatkozik különböző arsenobenzolderivatumok vegyiszerkezete és a keringővérben való viselkedése között, amely összefüggés arra enged következtetni, hogy általában valamely erős savradicalis bekapcsolása a moleculába képes lenne eliminálni a praecipitatum képződést a vérrel való keveredéskor;

f) párhuzamosság van a derivatumok kémhatása, illetve hydrolysis és humoralis viselkedésük között;

g) az anorganicus serumnak (Normosal) és a vérfolyadék-nak puffer-tulajdonsága van;

h) a szabad, hydrolyzált arsenovegyület neutralis, vagy közel neutralis reactio mellett — practice oldhatatlan, ellenben NaOH oldja — *következtetjük, hogy a vérben az arsenobenzol reactioját adó praecipitatum azáltal jön létre, hogy a befecskendett arsenobenzolvegyületekből (sókból) elsősorban a vérelektrolytok hatására a szabad, oldhatatlan arsenobenzol-component kiválik.*

III. Az arsenobenzol-származékok vegyszerkezete, physico-chemiai sajátosságai és a szöveti arsenobenzol képek közötti összefüggés.

Az előterjesztettek alapján a különböző derivatumok eltérő viselkedését a vérben főbb vonásaikban már meg lehetne magyarázni a következőképpen:

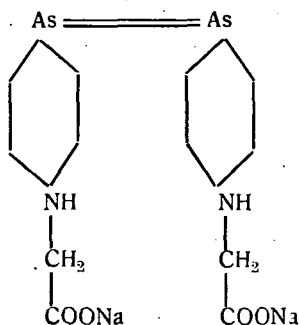
A szabad dioxidydiaminoarsenolbenzol (Ehrlich 592, salvarsan basis) vízben gyakorlatilag oldhatatlan test. Oldalláncait basicus természetű NH_2 csoportok és savitermészetű OH csoportok alkotják. E csoportok jelenléténeél fogva szerepelhet úgy is mint egy sav és úgy is mint egy basis. Az NH_2 láncok útján savakkal, az OH csoportok útján alkaliakkal oldható sók képződése közben egyesülhet. Azonban mint sav gyenge sav, mint basis gyenge basis a dioxidydiaminoarsenobenzol. Ennélfogva erős savakkal illetőleg erős basisokkal képezett sói hydrolysiszt szenvednek és a vizes oldatok savanyúan, illetőleg lúgosan reagálnak. Hydrolysálva van és savanyúan reagál az erős HCl savval képezett só: a dioxidydiaminoarsenobenzol-mono- és dichlorhydrat. Hydrolysiszt szenvednek az erős basisal: a NaOH -al képezett phenolatok, a salvarsan mono- és dinatrium és az ezüstsalvarsan dinatrium is és ennél fogva oldataik lúgos kémhatásúak. Ezeknek a labilis szerkezetű, hydrolysáló arsenobenzol-derivatumoknak az oldataiból viszonylag könnyen kiválik oldatlan állapotban a szabad arsenobenzol-componentis lúgok illetőleg savak, sók, pufferkeverékek behatására és akkor arsenobenzol-praecipitatum válik ki belőlük. Ezen az alapon magyarázzuk azt az arsenobenzol kimutatására szolgáló módszerünkkel egerek és patkányok testében histológiailag kimutatott tényt, hogy ezek a derivatumok a vérbe fecskendezve a circulatióban tömeges praecipitatumot képeznek.

Azonban erősebben savanyú characterű savmaradékok bekapcsolása által a dioxidydiaminoarsenobenzol savcharacteré annyira fokozódik, hogy nem hydrolysáló, neutralisan oldódó Na sók keletkeznek. Az ilyen stabilis szerkezetű neutrális vegyületeknél aztán az elektrolyt-miliéu, a puffer hatások nem számítanak, a vér azokat hasadás és kicsapódás nélkül képes bekebelezni. Ilyen szerepet játszik a neosalvarsanban és a

sulfoxylsalvarsanban a formaldehydsulfoxylsav, a sulfotreparsenanban a formaldehyd-kénessav radicalisa. Ugyanez a jelentősége az arsalyt esetét véve tekintetbe a carbaminsavnak. Az arsalyt-basis (bismethylaminotetraminoarsenobenzol) chlorhydratja erősen savanyú oldatot ad és a serumban praecipitatumot képez (*Giemsa*⁷), hasonlatosan a salvarsan dichlorhydrathoz. Ellenban a *Giemsa* által kezdeményezett, natriumcarbonat-tal, vagy bicarbonat-tal készült oldat, amint láttuk, a vérben nem okozott praecipitatumot. Ebben az esetben pedig, amint *Karrer*⁸) kimutatta, az oldódási folyamat egy carbaninsav képződésén alapul. Míg ezen esetekben a moleculába bekapcsolt savmaradékok gátolják a praecipitációt a vérkeringésben azáltal, hogy viszonylag erős savcharacterű vegyületet képeznek és neutralisan oldódó alkalisó létrejöttét teszik lehetővé, addig az eparséno esetében a moleculának egy másnemű, de hasonló eredménnyel járó változása miatt marad el a rapid praecipitatio a vérben. Ugyanis az eparséno esetében egy neutralis, hydrolysisre nem hajlamos és egyáltalán mindenféle, más derivatumoknál kicsapódást okozó agenssel szemben igen ellenálló salvarsan-cukorvegyületről van szó, amelyet *Pomaret*¹), ²) adatai szerint dioxydiaminoarsenobenzolnak glucose-val való bizonyos kezelése útján állítanak elő. A neoezüstsalsvarsannak mérsékeltőbb hajlandóságát a humoralis praecipitációra szemben az ezüstsalsvarsannal szerintünk azt feltételezi, hogy e vegyület egyik componense (neosalvarsan) egy aránylag erős savmaradékot tartalmazó s ennélfogva nem praecipitáló vegyület. Ez a salvarsan gyenge alkalikus kémhatásával, CO₂-al szemben való stabilitásával átmenetet képez az erősen hydrolysáló, CO₂ átvezetésére azonnal kicsapódó natriumsók és a nem hydrolysáló neutralis derivatumok között. Azon feltevés értelmében, melyet a salvarsanok physikai-chemiai sajátosságai és biológiai viselkedésük összefüggésére vonatkozólag itt kifejtettünk, ennélfogva az várható, hogy ez a derivatum humoralis viselkedése tekintetében in vivo is átmeneti helyet foglaljon el az erősen praecipitáló és a nem praecipitáló derivatum csoportok között és tényleg éppen ezt tapasztaltuk az egér vérében.

E feltevések értelmében a chemiai constitutio alapján következtetést vonhatunk olyan arsenobenzol-származékoknak a

vérkeringésben való viselkedésére vonatkozólag is, amelyeket biológiai kísérletben még nem vizsgáltunk meg. Persze az ilyen következtetés, általánosítás, mindig bizonyos kockázattal jár; mert egyes derivatumoknak az esetében szerepet kaphatnak olyan tényezők, melyeket eddigi vizsgálataink tényálladéka alapján előre nem láthatunk és hatásukat nem számíthatjuk ki. Mégis elég valószínűsége van annak, hogy a neosalvarsanhoz, sulfotreparsenához és sulfoxylsalvarsanhoz: ezen savanyú oldalláncokkal substituált derivatumokhoz hasonlóan fognának viselkedni más olyan arsenobenzolok alkali sói is, amely arsenobenzolok szintén aránylag erős savi csoporttal vannak substituálva pl. a phosphaminsavas salvarsan (galyl stb.), acetylezett, vagy glycin-származékok stb., vagyis ezek a praeparatumok is abba a típusba volnának sorozhatók, amely a vérrel keveredve nem képez rohamosan tömeges arsenobenzolos praecipitatumot s következésképp embólusok nem képződnek az erekben, sebes, nagyarányú reticuloendothelialis halmozás nincs az intravascularis injectio nyomán. Ugyanezt vehetjük valószínűnek az arsenophenylglycin esetére.



p-arseno-phenyl-glycin dinátriumsója = spirarsyl =
Ehrlich 418.

Amennyiben ennek a derivatumnak a szervezetben való, az észlelők szerint jelentékeny retentiójában (l. *Schlossberger* 976. lap) a reticuloendothelben való accumulatio játszik fontos szerepet, úgy az valószínűleg egy lassan, fokozatosan kifejlődő cellularis accumulatio, nem pedig rapid megtelődése a reticuloendothel sejteknek arsenophenylglycinnel, durvább rögök képződése közben, amelyek a capillarisokat eldugaszolhatnak. Említettük azt, hogy a dimethylamino tetraminoarsenobenzol

natriumcarbonatban, vagy bicarbonatban való oldódása *Karrer* szerint carbaminat képződésén alapul. *Karrer* ugyanezen oldódási viszonyokat találta az említett basison kívül a legkülönbözőbb m-diaminoknál is. Ennélfogva valószínűnek tartjuk, hogy a *Giemsa*-féle arsalyt-hoz hasonló viselkedést mutatnának a vérben más olyan arseno-vegyületek is, melyeknek a szerkezete egy m-diaminnak felel meg, ha azok azonos módon oldatnának fel.

Felfogásunk értelmében a vérkeringésbe jutott arsenobenzolok specialis viselkedését elsősorban az arsenobenzol adatok és a vér elektrolytjainak a kölcsönhatása határozza meg. Ezzel azonban nem akarjuk azt mondani, hogy ezen, a vérben végbemenő praecipitatio reactióknál a vér colloidjainak, fehérjéinek nincsen semmi szerepe. Sőt úgy gondoljuk, hogy *azon észleletek alapján, amelyeket a gelatinánál tettünk, a különböző salvarsanderivatumok vitalis viselkedését még jobban megmagyarázhatnánk, mint azt kizárólag a vér elektrolytmilieujének hatásából megérteni lehetne, ha feltételeznénk, hogy a vércolloidok a praecipitatót a vérben védőcolloid, avagy sensibilizáló hatás értelmében módosíthatják.* A salvarsandichlorhydratnál, amely a vérben az egér kísérletek tanúsága szerint a többi derivatumhoz viszonyítva aránytalanul erősebben és durvábban csapódik ki, aligha fogunk tévedni, hogyha feltételezzük, hogy itt egy analog tünetenyről van szó, mint amelyet a kémcső-kísérletben tapasztaltunk gelatina alkalmazása kapcsán. Az arsenobenzol gelatina hozzáadás esetén gyorsabban és nagy csapatokban csapódott ki: tehát a gelatina ennél a derivatumnál igen kifejezetten a védőcolloidhatással ellentétes sensibilizáló hatást fejtett ki. Valószínű, hogy a vérben bizonyos vércolloidok (fehérjék) ugyanilyen hatást fejtenek ki.

Hasonló fokozati különbségek a humoralis viselkedés tekintetében, mint az erősen praecipitáló derivatumoknál, a savanyú oldalláncokkal substítuált és humoralis praecipitációra nem hajlamos derivatumsorozatban is vannak. Közülük kiválik labilitásával a neosalvarsan. Ezt a salvarsant a praecipitációra nem hajlamos csoportba kellett soroznunk, mert egér kísérleteinkben általában csak kevés embolust képezett a tüdőben és közvetlenül az injectio után a reticuloendothelben csak nyomokban mutatkozott. Ezzel a viselkedésével a neosalvarsan elég

jól beilleszkedne elméletünknek a keretébe, t. i. felfogásunk szerint ilyen savradicalisokkal substituált derivatumok stabilis, neutralis mivoltuknál fogva nem praecipitálnak a vér elektrolyt-milieujének hatása alatt. Azonban mégis van embolusképződés és bár lassú, de elég erős reticuloendothelialis halmozódás s ez az individualis viselkedése a neosalvarsannak megint egy olyan eltérés, amely magyarázatot igényelne. Volt néhány kísérletünk, melynél a neosalvarsan sok embolust képezett a tüdőben és gyorsan elég nagy mennyiségben halmozódott fel a reticuloendothelben, tehát humoralis praecipitációt szenvedett. Másfelől tudjuk, hogy a neosalvarsan in vitro serummal összekeverve zavarodást okoz, melyet gyűrű próbát végezve jól lehet látni; azokat az in vitro kísérleteket, amelyekből következtetni próbáltak ezen praecipitációs reakciók jelentőségére, többnyire éppen neosalvarsannal végezték. A neosalvarsan specialis viselkedését meglehetne magyarázni azon specialis sensibilisációs tünetmények alapján, melyeket ennél a derivatumnál találtunk. Vizsgálataink szerint a neosalvarsan oldatoknak, ha azok olyan tömények, mint amilyeneket a thérapiában használnak, kifejezetten colloidalis sol-characterre van. Ezeknél a neosalvarsan sol-oknál gelatina kifejezett és kivételesen erős sensibilisáló hatást mutat. Míg a neosalvarsan oldat tiszta normosal-oldattal keverve teljesen átlátszó marad, úgyszintén a „Merck“-féle gelatina oldattal összehozva, addig gelatinával kévert normosal-oldathoz öntve erős zavarodást mutat; ellenben myosalvarsan és sulfoxylsalvarasan oldatok az utóbbi esetben sem mutatnak zavarodást. Ez a kísérlet bizonyítja, hogy a neosalvarsan más colloidok jelenlétében az élő szervezetben számba jövő elektrolyt-combinatiók és concentratiók mellett is praecipitatumot képezhet. Hajlandók vagyunk ezen az alapon magyarázni a neosalvarsannál előforduló embolusképződést és a reticuloendothelialis halmozódást, amely rendszerint lassan és elég nagy mértékben, talán humoralisan, talán cellularisan történik meg.

Ezidőszerint eddig jutottunk el a salvarsanderivatumok vitalis állapotváltozásainak physico-chemiai elemzésében.

Összefoglalólag a következőket mondhatjuk: specialis vizsgálati módszerünkkel végzett állatkísérletekben azt találtuk, hogy a therapiás arsenobenzol derivatumok befecskendése után a testben arsenobenzol reactiót adó praecipitatum képződik. A

különböző derivatumok ebben a tekintetben két jól elkülönülő csoportra oszlanak: derivatumok, amelyek erősen praecipitálnak és derivatumok, melyek sokkal kevésbé vagy egyáltalán nem hajlamosak ilyen praecipitációra. Az előbbi csoportba tartozó derivatumok injectiója után a reticuloendothelialis sejtek erősen megtelődnek a képződött praecipitatummal és intravasculáris alkalmazás esetén az arsenobenzol praecipitatum gazdagon embolisálja az ereket. A második csoportba tartozó derivatumok injectiója után a sejtekben felhalmozott praecipitatum mennyisége, illetőleg az embolusképződés foka kicsi, vagy ilyesmi ki se mutatható. Ez a két típusra való elkülönülés azon alapul, hogy az előbbi derivatumok a vérnek, illetőleg a szöveteknek az anorganicus milieujében, amint az in vitro igazolható, kicsapódnak, míg az utóbbi derivatumok ugyanabban az anorganicus milieuban oldatban maradnak, amit a különböző derivatumok szerkezeti kémiai sajátosságaira vezettünk vissza. Azonban, mivel az erősen reakcióképes arsenobenzol vegyületek az organicus colloidokkal különböző összeköttetésekbe lépnek a szervezetben végbemenő reakcióknál, az arsenobenzolokon és az anorganicus só milieun kívül a colloid milieu is szerepel. Létrejöhethet védőcolloidhatás, amely a praecipitációt elnyomja vagy csökkenti. Azt, hogy védőcolloidhatások a szervezet belsőjében hogyan érvényesülnek, szépen lehetett demonstrálni gelatinának bizonyos salvarsanok oldataihoz való hozzákeverése útján. Másfelől bizonyos derivatumoknál in vitro a védőcolloidhatással ellentétes sensibilizáló hatásokat lehetett kimutatni és semmi sem látszik útjában állani annak a feltevésnek, hogy ilyen sensibilizáló hatásokat kifejtethetnek a szervezetben is a vérben a szövetnedvekben és a sejtekben levő colloidok. Amint kifejtettük ezen szempontok figyelembe vétele mellett a különböző derivatumoknak in vitro demonstrálható sajátosságai alapján igen messzemenőleg meglehetne magyarázni azok qualitative és quantitative különböző magatartását a szervezetben, meglehetne magyarázni a szövetekben szövettani módszerünkkel feltűntethető arsenobenzol képek jellemző eltérését.

IV. Különböző arsenobenzol-származékok eltérő distributioja az emberi testben.

Vizsgálatainkat főképpen egereken végeztük, kérdés, hogy mennyiben állanak fenn hasonló viszonyok embernél? Erre vonatkozólag vizsgálódásaink során hova-tovább arra a meggyőződésre jutottunk, hogy az embernél fennálló viszonyok nemcsak nagyobb vonásokban, de még a részletek tekintetében is egyezők kell hogy legyenek az állatoknál tapasztaltakkal. Az embernél végzett kvantitativ arsenmeghatározások megmutatták, hogy pl. az Altsalvarsan intravenás injectiója alkalmával a befecskendett mennyiségnek tekintélyes százaléka percek mulva eltűnik a vérből és a szervekben köttetik meg (lásd különösen *Fordyce* és munkatársai¹⁰⁾ és *Wechselmann, Lockemann* és *Ulrich*¹¹⁾ vizsgálatait). A mi vizsgálataink után nem lehet kétséges, hogy éppen úgy, mint az állatnál, ezek a vérből gyorsan eltűnő arsenobenzol mennyiségek a reticuloendothelben kerülnek felhalmozásra, amit egy emberi esetünkben, amelyet egy előbbi közleményünkben ismertettünk a neoezüstsalvarsant illetőleg szövettanilag be is bizonyítottunk. Nagyon értékesek számunkra *Fordyce* és munkatársai vizsgálatai, akiknek igen kiterjedt és pontos arsenmeghatározásokkal végzett vizsgálatai alapján constatalni lehet, hogy a salvarsan, neosalvarsan, ezüstsalvarsan és tryparsamid eloszlása az embernél lényegében véve azonos módon történik, mint a laboratoriumi állatoknál, nevezetesen a patkánynál. Nem kevésbé értékesek számunkra *Wechselmann, Lockemann* és *Ulrich* vizsgálatai, különösen a sulfoxylsalvarsanra vonatkozó eredmény miatt. *Kolle* szerint, aki ezt az érdekes salvarsan derivatumot a terapiába bevezette, ez a salvarsan cumulatióra való hajlandóságával tűnik ki és a klinikai gyakorlat ezt az adatot teljes mértékben igazolta (lásd a dermatitisek és az adagolási intervallum összefüggésére vonatkozó észleleteket, amelyek alapján ma a sulfoxylsalvarsannál viszonylag a legnagyobb intervallumot tartják be; továbbá lásd a syphiliticus jelenségekre kifejtett lassú „depot“ hatást). A mi állatkísérleteink azt bizonyítják exact histologiai alapon, hogy a sulfoxylsalvarsan cumulációjának a mechanismusa teljesen más kell, hogy legyen, mint pl. az altsalvarsan, vagy az ezüstsalvarsanok retentiójáé.

Egereknél az utóbbi derivatumok nagy mennyiségben hosszú ideig tartatnak vissza a szervezetben és ennek a retentióknak a színhelye a *szervekben* van, ahol a reticuloendothelialis sejtekben felhalmozott arsenobenzol csak lassan-lassan fogy. Ellenben a sulfoxylsalvarsannál a reticuloendothelialis halmozódás csak minimális s a retentióban nem játszhatik számbavehető szerepet. A sulfoxylsalvarsan depot-hatását nem a szervekben való megkötetés útján képződött belső depot-k okozzák, amint azt többen gondolják. Ezen vizsgálataink alapján teljesen érhetőnek találjuk azt, hogy *Wechselmann* és társai vizsgálatainak során a sulfoxylsalvarsan egészen különleges és feltűnő viselkedést mutatott. Ők ugyanis sulfoxylsalvarsan injectiók után egészen meglepően magas arsenértékeket találtak a vérben; pl. egyik esetükben 0.3 gr. sulfoxylsalvarsan intravenás injectiója után három nappal vett vérből az egész vér mennyiségére azt számították ki, hogy a befecskendezett összes As-nak 69% a vérben van. Ugyanazon praeparatummal eszközölt többszöri befecskendezések során 3 ízben beadott, összesen 0.9 gr. sulfoxylsalvarsan injectiója után az utolsó befecskendés után négy nappal vett vérben az összes beadott arsenmennyiségnek még 11.1%-át, a legutóbb befecskendett arsenmennyiségnek 30.3%-át kitevő As mennyiséget találnak. Egy másik esetben 9 ízben adott 1.6 gr. sulfoxylsalvarsan beadása után, hat nappal az utolsó injectio után vett vér arsentartalma alapján úgy találják, hogy az összes befecskendett arsennek 5.5%-át, a legutóbb befecskendezett arsenmennyiségnek 43.8%-át kitevő As tartalom mutatható ki a vérben. Ez az eredmény teljesen összevág állatkísérleteink eredményével. Belátható, hogy az injectio nyomán nem maradhatna a keringésben ilyen hatalmas mennyiségű salvarsan, abban az esetben, ha azt a reticuloendothel mohón megkötné, mint pl. a neoezüstsalvarsant vagy a natriumsalvarsant, amelyeknél *Wechselmann*-ék a vérben hasonlíthatatlanul kisebb As értékeket találtak s ennél fogva logicus módon azt állítják, hogy ezek a derivatumok a belső szervekben gyorsan és kiadósan megkötetnek. A saját vizsgálataink és *Wechselmann* és társai adatai alapján mondhatjuk, hogy ez a sulfoxylsalvarsan azzal tűnik ki, hogy *a vérben képez depot-t*, mert ez a derivatum ellentétben más cumulációra hajlamos derivatumokkal, melyek belső reticuloendothe-

lialis depot-kat képeznek, a reticuloendothelben nem halmozódik fel jelentékeny mértékben s emellett a kiválasztó szervek a vérből csak lassan távolítják el, ami talán azon alapul, hogy ez a derivatum kifejezetten colloidalis tulajdonságokat mutat (lásd. alább ismertetendő ultrafiltrációs vizsgálatainkat) és viszonylag a leglassabban diffundál (*Bauer*¹³). *Wechselmann*, *Lockemann* és *Ulrich* arsenmeghatározási adataikból azt következtetik, hogy a salvarsannatrium és a neoezüstsalvarsan a vérből hamar eltűnnek és leköttetnek, míg mindenek felett a sulfoxylsalvarsan, de a neosalvarsan és az ezüstsalvarsan is, sokáig a vérben maradnak. Ezek a megállapítások teljesen összevágának szövettani vizsgálatainknak ezen derivatumokra vonatkozó adataival, kivéve az ezüstsalvarsant. Ez a derivatum az egereknél nagyon tekintélyes mennyiségben, gyors tempóban lerakódott a reticuloendothelben, tehát mennyisége a vérben rohamosan és nagymértékben alá kellett hogy szálljon. Úgy látjuk azonban, hogy tulajdonképpen ennél a derivatumnál is megfelelés van az egérnél és az embernél fennálló viszonyokban. *Wechselmann* és társai ezt a megállapításukat mindössze három, befecskendezést egy ízben kapott esetre alapítják. Ellenben azon eseteik, amelyek többször kaptak ezüstsalvarsant, amint maguk a szerzők megjegyzik, azt mutatták, hogy az ezüstsalvarsan viszonylag sebesen megköttetik a szervekben. Tekintetbe kell venni azt is, hogy az előbbi három esetben vese insufficiencia volt jelen.

Tehát az embernél végzett As meghatározások adataiból azt következtethetjük, hogy a különböző derivatumok a distributio szempontjából embernél hasonló értelmű különbségeket mutatnak, mint azt szövettani alapon az állatkísérletekben kimutattuk. A legfontosabb bizonyítékokat e felfogásunk támogatására majd éppen a toxicitási eltérések elemzése fogja szolgáltatóni.

V. A reticuloendothelialis halmozódás mechanizmusa.

További kísérleti vizsgálatokkal igyekeztünk tisztázni azt a kérdést, hogy miképpen történik a salvarsan derivatumok halmozása a reticuloendothel parti sejtjeiben, milyen physiologiai-mechanizmus játszik szerepet ennek a tünetnénynek a létrejöttében?

A reticuloendothelialis halmozódás a legnagyobb mérvű, amint azt többször említettük a salvarsandichlorhydratnál, az ezüstsalvarsannál, az alkalizált salvarsannál és a neoezüstsalvarsannál. A nagyarányú halmozódás percek alatt történik és ennek során, amint azt leszegeztük, a vérben keletkezett finom mikroszkopikus és ultramikroszkopikus salvarsan-*praecipitatum* kerül halmozásra. A salvarsan derivatumok reticuloendothelialis halmozásának tehát az a legfontosabb kérdése, hogy miképpen vétetik fel a befecskendett salvarsanoknak ez a humoralisan képződő csökkent dispersitású fractiója a sejtekbe. A kísérletek céljából az itt körülírt folyamatnak a felderítését tűztük ki.

Olyan gyors halmozódást a reticuloendothel parti sejtjeiben, amilyent a reticuloendothelben erősen halmozódó salvarsanoknál kimutattunk, *a vérben viszonylag durva dispers alakban keringő anyagok* mutatnak, pl. a collargol, melynek vizes oldatában az ezüstrészecskék átlagos átmérőjét mintegy 20μ -nak határozták meg, vagy a nagyrészt mikroskoppal is látható részecskékből álló „Pelikan“-tus stb. Kétségtelen, hogy mindezen anyagoknak, beleértve az erősen halmozódó salvarsanokat is, a reticuloendothel sejtekbe való felvételénél egyazon mechanizmus szerepel. A reticuloendothel irodalomban ilyen dispersióknak, mondjuk collargolnak, a reticuloendothelialis sejtekbe való felvételére vonatkozólag többféle magyarázat merült fel, de a folyamatot kísérletileg felbontani, a teoriákban szerepeltetett mechanizmusok akármelyikét és kísérletileg kimutatni eddigelé, lehetne azt mondani, még nem sikerült.

Mi feladatunkat *májátáramoltatási kísérletekkel* igyekeztünk megoldani. Ezeket a kísérleteket fehérpatkányok máján végeztük collargollal (miután amint látni fogjuk, közvetlenül a salvarsanokkal ezeket a kísérleteket nem végezhattük az átáramoltatott folyadékok összetétele miatt). Ez az új methodika a reticuloendothelialis halmozás vizsgálatára igen jól bevált s eredményeink alapján szabad remélnünk azt, hogy ha az átáramoltatási kísérletet a reticuloendothel kutatás a jövőben az itt közlendő eredményekből kiindulva használatba venné, sok eddig megoldatlan problémára világosság derülne. Az eddig elért eredmények csak szerény kereték között mozognak, de jelentősnek tűnik fel előttünk az a végső eredményünk, hogy *tel-*

jesen mesterséges összetételű, a vér természetes *organicus alkatrészeit* nem tartalmazó átáramoltatási folyadékkal a Kupffer-sejtekben a collargolnak teljesen ugyanolyan felhalmozódását tudtuk elérni, mintha az élő állat keringő vérébe fecskendeztünk volna coliargolt. Vizsgálataink bizonyítják, hogy egy ilyen „mesterséges *reticuloendothelialis* halmozás” lehetséges dolog.

Az átáramoltatást *in situ* végeztük, a canule-t a vena portae törzsébe vezettük be. A májat először átmostuk 200 cm³ testmelegű Ringel-oldattal, azután 0.05 gr. dest. vízben feloldott collargolt öntöttünk hozzá a tartályban maradt mintegy 300 cm³ Ringer-oldathoz. Ez a többször megismételt kísérlet arra a meglepő eredményre vezetett, hogy a máj ezt a colloidot túlnyomórészen nem engedi magán keresztül; a szerv néhány perc alatt sötét barna színűvé válik; a vena hepaticából csak egészen halványan barnás folyadék nyerhető. Húsz perc múlva megszakítva a kísérletet, a májat szövettanilag feldolgoztuk s azt találtuk, hogy a collargol a hajszálerek falát erős barna színűre festette meg, a hajszálerek barna csőhálózat képét mutatják. Különösen erősen impregnálódnak ezüsttel a porta ágakból eredő hajszálerek a lebenykék külső zónájában. *Az ezüst egyenletes bevonat alakjában borítja a hajszálerek falát, míg sejtekben bekebelezve sehol sem látunk ezüstöt.* Tehát a máj-hajszálerei a collargol oldatából az ezüst nagy részét adszorbeálták.

Minden jel arra vall, hogy a collargol megkötetése a hajszálerek belfelületén egy neme a colloid-physikai felületi adsorpciónak, egy oly tünet, mely alig magyarázható másként, mint bizonyos egyszerű physikai-analogiák szerint. Hasonló tünetment azokról a technikai gyakorlatban kiterjedten használt szűrőknél látunk, amelyeket Zsigmondy és Bachmann¹⁴⁾ osztályozása szerint, szemben a rosta módjára működő szűrőkkel, adsorptios szűrőknek nevezünk. „Diese wirken hauptsächlich dadurch, dass sie die Teilchen auf der Oberfläche der pulvrigen oder fasrigen als Filtermaterial verwendeten Stoffe verdichten, wobei entgegengesetzte elektrische Ladungen auch eine Rolle spielen können“. Ilyen adsorptios szűrőképpen működnek bizonyos technikai szűrési processzusoknál asbest, homokszűrők stb. bizonyos esetekben, pl. legfinomabb korom részecskék szűrésénél (*Spring*) közönséges papírszűrők is.

Egészen más volt az eredmény abban az esetben, ha az átáramoltatást Ringer-oldat és a patkány citratplasmájának keverékével végeztük. Azt tapasztaltuk ugyanis, hogyha a kísérlet bevezetésekor az állat vérét a vena portae peripherias csontjából felfogtuk natrium citratban s azután azt, mialatt a tiszta Ringer-oldat áramlott át a májon, lecentrifugálva, mint citratplasmát a collargollal együtt hozzáadtuk a Ringer-oldathoz, akkor fél óra múlva megejtett vizsgálatnál *az ezüstöt mindenütt a Kupffer sejtek testében találtuk meg, tehát nem a felületen.*

A májban megkötött ezüst mennyisége lényegesen kevesebb volt, mint az előbbi kísérletekben, tehát a plasma jelentékeny gátlóhatást látszott kifejteni az ezüst megkötésére, másfelől azonban a sejteket élénk phagocytosisra indította, úgy hogy azok a hajszálerek belfelületére lecsapódott ezüstöt csakhamar bekebelezték. Így *a collargol reticuloendothelialis halmozódásának tökéletesen azonos képét kaptuk a Kupffer-sejtekben, mint mikor a collargolt élő állatnál a vérbe fecskendezzük.*

Valószínűnek tartottuk, hogy ez a hatás nem a plasmafehérjék sajátos vegyi characterével függ össze, hanem azoknak physico-chemiai, illetőleg physikai tulajdonságaival. Felelteteltük tehát, hogy ugyanerre az eredményre fogunk jutni, ha a vérplasmát valamely hydrophil colloiddal helyettesítjük. Valóban azt találtuk, hogy ha az átáramoltatási folyadékhoz plasma helyett néhány cm³ 10%-os „Merck“-féle gelatin oldatot öntötünk, még pompásabb phagocytosis jött létre a Kupffer-sejtekben. Azaz egy fémhydrosol reticuloendothelialis halmozása akkor is létrejön, ha a halmozó érterület előbb Ringer-oldattal kimosatott és azután a sejtek nem a természetes vehiculumból, hanem egy teljesen mesterséges összetételű folyadékból kell hogy felvegyék a colloidot. *Valószínűnek tartjuk, hogy azonos hatást fejthetne ki több más hydrophil colloid is s ez a hatása a plasmának vagy a gelatinnak azon alapul, hogy a folyadék viscositását jelentékenyen emelik.*

Citratplasma és Ringer oldat keverékével neoezüstsálvar-sannal is sikerült szemcsés halmozódást létre hoznunk az átáramoltatott patkánymáj Kupffer-sejtjeiben.

Ezen kísérleti eredmények után közeljáró volt a következő gondolatmenet: *A porta keringés útjába a máj képében egy physikai adsorptió szűrő van iktatva. Bizonyos colloidok és*

suspensiók pl. collargol, tus, a finom salvarsan praecipitatum, ha a porta erek felől a májba áramolnak, a szűrőfelületen leköttetnek. Ez volna ezen anyagok reticuloendothelialis halmozásának első phasisa: egy physikai felületi adsorptió vagy adhaesió, amelyhez hydrophil colloidok jelenléte nem szükséges, sőt amely kizárólag az anorganicus alkatrészek jelenlétében, még fokozott mértékben történhetik meg. A második phasis a lecsapódott anyag felvétele a reticuloendothel-sejtek testébe phagocytosis útján. Amint kísérletileg kimutattuk a hydrophil colloidok a cellularis bekebelezésnél nélkülözhetetlen szerepet játszanak. Ezek a hydrophil colloidok valószínűleg azáltal hatnak, hogy a folyadék viscositását emelik. Egyidejűleg a lekött anyag mennyisége kevesebb lesz, mint volna ezen colloidok távollétében. Ez teljesen összevág theoreticus conceptionkkal. Tudvalevő dolog, hogy finom suspensiók pl. szénsuspensió könnyebben áthatol egy filteren fehérjék vagy más hydrophil colloidok jelenlétében. Bechhold¹³⁾ szerint ez egy általános jelenség suspensiós colloidok filtrálásánál organicus colloidok jelenlétében.

A salvarsanoknál nagyon kedvező viszonyokat találtunk annak a demonstrálására, hogy ezeknek a gyors felvételénél a reticuloendothel sejtekbe tényleg ez a mechanizmus szerepel. *A salvarsanok reticuloendothelialis halmozásánál ez a két functionalis phasis nem olvad össze, hanem morphologiailag jól elkülöníthető marad; szövettanilag igazolni lehet, hogy a folyamat tényleg két phasisból áll és a salvarsan bekebelezését a sejtekbe a salvarsannak a felületen való lecsapódása előzi meg.* Pl. megvizsgáltuk a máj salvarsan képét, salvarsannatrium (Höchst) dosis toleratájának befecskendése után 8 perccel, 1 órával és 2 $\frac{1}{2}$ órával leölt állatokban. A vizsgálat arra az eredményre vezetett, hogy az az elég jelentékeny mennyiségű salvarsan, amely ennek a készítménynek a befecskendése után a májban kimutatható, ott már az injectio befejezése után 8 perccel jóformán teljes mennyiségében megtalálható. Mindhárom májból készült készítmény kb. egyenlő mennyiségű salvarsant tartalmazott, ellenben lényeges különbség mutatkozott a salvarsan localisációjában. A 8 perces kísérletben ugyanis a salvarsan még nem volt eloszolva egyes sejtekre, hanem inkább egyenletes bevonat alakjában a hajszálerek falát borította be.

Ez a kép félreismerhetetlenül annak a képnek felelt meg, amelyet találtunk collargonak pusztán Ringer-oldatban való átáramoltatása után. Egy óra múlva már különálló halmazocskákban foglalt helyet a salvarsan legnagyobb része, $2\frac{1}{2}$ óra múlva még tovább haladt a salvarsannak ez a „megemésztése”, amennyiben a hajszálér falát alig borította diffúz lepedék, ellenben az egész salvarsan tömeg a csillagsejtek magja köré összpontosulva találtatott. Ez a kép az általunk definiált második halmazási phasis megtörténését dokumentálja.

Valószínűnek látszik, hogy a salvarsan praecipitatumok felvétele a reticuloendothel sejtekbe általában ezen a mechanizmuson alapul, nem csupán a májban, mert nehéz volna feltételezni, hogy a reticuloendothel különböző részeiben más-más törvények uralják az anyagok felvételét.

Ezekkel a kísérletekkel egy-új oldalról igyekeztünk megközelíteni a reticuloendothelialis halmazódás kérdéseit s ez a kísérleti technika eredményesnek is bizonyult. További vizsgálatok lesznek hivatva eldönteni azt, hogy az itt leírt mechanizmus a reticuloendothelben tapasztalás szerint felhalmozódni képes anyagoknak milyen nagy körére terjed ki. *Schulemann*,¹⁶⁾ a *Michaelis*, *Hamburger* és a mások régebbi vizsgálatai alapján, amelyek arra az eredményre vezettek, hogy úgy az amoeboid mozgásnál, mint a phagocytosisnál mint ok a felületi feszültség változásai szerepelnek, továbbá arra hivatkozva, hogy a phagocytosis és vitalis festhetőség között számos vonatkozást lehetett kimutatni, — felvetette azt a gondolatot, hogy a reticuloendothel sejtek vitalis fejlődésénél is a felületi feszültségi változások szerepelnek. Phagocytosis alatt általában durvább részecskék — bacteriumok, sejttörmelékek, sejtek stb. — bekebelezését értik. *Schulemann* szerint azonban, minthogy az előbbi-értelemben vett phagocytosis és a legfinomabb colloidalis részecskék felhalmozódása között folyamatos átmenetek vannak s a reticuloendothel sejtek éppúgy felveszik a colloidalis finomságú részecskéket, mint a bacteriumokat, vértettörmelék stb., jogosnak találja azt a következtetést, hogy a *phagocytosis fogalmát ki kell terjeszteni és bele kell érteni az amikroskopikus részecskék felvételét is*. A mi kísérleti eredményeink teljes mértékben összevágának *Schulemann* theoreticus felfogásával, amennyiben azt mutatják, hogy collargonak, tehát egy

amikroszkopikus fémhydrosolnak a reticuloendothel sejtekbe való felvételénél is olyan felületi jelenségek szerepelnek, amelyeknek közeli vonatkozásai egyfelől a phagocytosishoz, másfelől az anoeboid mozgékonysághoz kétségtelenül constatalhatók.

Ezek a vonatkozások világosan szembe tűnnek, ha kísérleti eredményeinket összehasonlítjuk *Friedemann* és *Schönfeldnek*¹⁷⁾ a leucocytá mozgások physico-chemiai feltételeire vonatkozó érdekes észleleteivel. Ezek a szerzők azt tapasztalták, hogy ha konyhasó oldatot, bouillont vagy aleuronatot fecskendeztek tengerimalacok vagy nyulak hasüregébe, majd a peritoneumot isotomás konyhasó oldattal kimosták, az így nyert leucocyták activ mozgásokat nem végeztek. De más physiologiás sóoldatoknak, Ringer-, Locke-, Tyrode-féle stb. oldatoknak alkalmazása esetén sem mutatkoztak a *vérapraeparatumokban* olyan szépen észlelhető mozgások. A közeg elektrolyt összetétele tehát nem játszik döntő szerepet. Ellenben rájöttek arra, hogyha a physiologiás sóoldatokhoz különböző hyrophil colloidokat gummiarabicumot, gelatint, dextrint vagy tojásfehérjét adtak hozzá, melyek a viscositást emelik: a legszebb leucocytá mozgásokat lehetett észlelni.

Friedemann és *Schönfeld* a leucocyták e locomotiojának tüneményét élesen elkülönítik a leucocyták phagocytáló működésétől pl. sensibilisált bacteriumokkal szemben. A phagocytosis ugyanis olyan leucocytáknál is észlelhető, amelyek az adott körülmények között activ mozgásra képtelenek, pl. észlelhető a sóoldatokban suspendált leucocytáknál is. Szerintük a phagocytosisnál egy a leucocyták élettevékenységétől sokkal kevésbé függő — physikai-chemiai — tüneményről van szó, mint a fehér vérsejtek vándorlásánál. Utalnak *Rhumblernek* kísérleteire, akinek sikerült a phagocytosis tüneményeit élettelen képleteken tökéletesen utánozni. Szerintük a leucocyták phagocytosisánál észleltek jól találnak *Rhumblernek* a phagocyteosistról kifejtett felfogásához. *Friedemann*¹⁸⁾ már korábban is utalt azokra a szoros vonatkozásokra, amelyek az itt szóba kerülő felületi erők és capillar-elektromos jelenségek között fennállanak és következtette, hogy a phagocytosisnál elektromos töltések is szerepet játszanak. Ennek a feltevésnek a szellemében *Neisser* és *Friedemann*, *Bechhold* és mások vizsgálatai alapján a legégyszerűbben

lehetne megmagyarázni speciifikus serumok opsonicus, vagy bacteriotrop hatását is.

Ezen adatok alapján világosnak látszik előttünk az, hogy ezen exsudatum-leucocyatáknál észlelt functiók és a reticuloendothel halmozó működése között közeli rokonság van. A leucocyaták phagocytáló működése annak az első phasisnak látszik megfelelni, amelyet mi collargolnak a Kupffer-sejtekbe való felvételénél megállapítottunk, míg activ mozgékonyosságuk megfelel a másik phasisnak, amelynél a hydrophil colloidok analog szerepet látszanak vinni, mint a leucocyta-mozgásnál. Az első phasist mi az adsorptió szűrők működéséhez hasonlítottuk, amelyek a porusaiknál kisebb részecskéket felületi adsorptio, vagy adhaesio útján tartoztatják le. Ezeknél a szűrőknél szintén szerepet játszanak az elektromos töltések és ebben az összefüggésben nem lehet említés nélkül hagyni azt, hogy *Schulemann* is vitalis festési kísérletek alapján, egészen más nyomokon indulva, arra a gondolatra jutott, hogy a reticuloendothelialis halmozásnál az elektromos töltésnek valami szerepe lehet.

Mindeddig inkább kiélezték azokat a különbségeket, amelyek a leucocyaták és reticuloendothelsejtek, a mikrophagok és makrophagok életnyilvánulásai között kétségtelenül előfordulnak, anélkül, hogy mástól elegendő figyelmet fordítottak volna a phagocytosissal és az amoeboid mozgékonyossággal kapcsolatos közös vonásokra. Vizsgálataink azonban azt mutatják, hogy eredményekkel kecsegtet e sejtfeleségeknak egységes szempontok alatt való vizsgálata. Mindenképpen indokoltnak látjuk, hogy kísérletek indíttassanak immunbiológiai téren is analógiák felkutatására a leukocyaták és a szervek fix sejtekből álló reticuloendothelialis készülékei között, különösen az oposonin vagy bacteriotropin hatások szempontjából.

Ha összehasonlítjuk azt a képet, melyet a salvarsanok reticuloendothelialis halmozódásának mechanismusáról rajzolunk a reticuloendothelialis halmozásnak az irodalomban eddig ismertetett typusaival, azt kell megállapítanunk, hogy az arsenobenzol-dérivatumok körében egészen specialis viszonyok vannak, melyek az eddigi elméleti categoriákba nem illeszkenek bele.

Amint von Möllendorff¹⁹⁾ egy összefoglaló referatuma-ba kijelenti: „Die allgemeine Erfahrung lehrt zweifellos, dass eine

gelöste Substanz um so leichter zu sichtbarer Speicherung in den aufgeführten Zellarten zu bringen ist, eine je gröbere Dispersion sie in ihrem Lösungsmittel besitzt“. A reticuloendothelialis sejtek által „werden solche Farbstoffe, in deren Lösungen ultramikroskopische Teilchen (Ultramikronen) nachweisbar sind, fester gehalten als solche, deren Lösungen optisch leer sind. Schliesslich kennen wir eine ganze Reihe von Farbstoffen, die durch die Zellen hindurchströmen, ohne in ihnen haften zu bleiben; diese Farbstoffe enthalten sehr feine Teilchen, die zum grossen Teil in Ionen aufgespalten sind“. „Der Zusammenhang zwischen Speicherung und Dispersität der Farbstoffe kommt jedenfalls in so vielfacher Hinsicht für das Verständnis der Farbstoffwirkung in Betracht, dass jeder, der mit Farbstoffen Untersuchungen an lebenden Zellen anstellen will, den Dispersitätsgrad der Farbstofflösungen untersuchen sollte“.

Ezekkel a leletekkel teljes ellentétben vizsgálataink szerint a salvarsanderivatumok körében a szervezetben a reticuloendothelialis halmazás szempontjából való viselkedés és a befecskendett vizes salvarsan-oldatok dispersitása között semmi harmonia nincsen. Pl. az intravenásan befecskendezett ezüst-salvarsan oldat olyan sebesen és nagy tömegben halmazódik fel a parti sejtekben, akárcsak durva dispersitású tus; holott az ezüstsalvarsan vizes oldata ultramikroskopban üres, Tyndall effectust nem mutat (lásd *Bauer*). Ezt a disharmoniát teljes egészében illusztrálják ultrafiltrációs kísérleteink. Négyféle különböző sűrűségű *Zsigmondy—Bachmann-féle* membran ultrafilterrel végeztünk összehasonlítást; a szűrést 75 atm. nitrogennyomás alatt végeztük. Az eredményeket alábbi táblázat tünteti fel. Egyes salvarsanok ultrafiltrálhatóságára vonatkozólag *Bauer*¹³⁾től is vannak adatok, aki csak egyféle sűrűségű filterrel dolgozott (6%-os *Bechhold-féle* jégécetcollodium filter).

<i>Membran ultrafilter.*</i>	<i>Neosilber- salvarsan. H₂O . 1⁰/₀</i>	<i>Dichlor- hydrat- salvarsan. H₂O . 1⁰/₀</i>	<i>Salvarsan, alkalizált. H₂O . 1⁰/₀</i>	<i>Silber- salvarsan. H₂O . 1⁰/₀</i>	<i>Neo- salvarsan. H₂O . 1⁰/₀</i>
„schnell“	áteresztí	áteresztí	áteresztí	—	—
„mittel“	visszatartja (majdnem egészen)	áteresztí	áteresztí	áteresztí	—
„fein“	visszatartja	sok maradék	némi maradék	áteresztí	—
„feinst“	—	visszatartja	**előbb ke- vésbbé, ké- sőbb egészen visszatartja	némi maradék	áteresztí
<i>Jégecet col- lod. filter. 7, 1¹/₂ 0/0</i>	—	—	—	—	—
<i>Membran ultrafilter.</i>	<i>Sulfoxyl- salvarsan. H₂O . 5⁰/₀</i>	<i>Sulfoxyl- salvarsan. H₂O . 1⁰/₀</i>	<i>Sulfo- treparsenan. H₂O . 1⁰/₀</i>	<i>Eparseno. H₂O . 1⁰/₀</i>	<i>Arsalyt. H₂O . 1⁰/₀</i>
„schnell“	—	—	—	—	—
„mittel“	áteresztí	—	—	—	—
„fein“	maradék	—	—	—	maradék
„feinst“	visszatartja	**előbb ke- vésbbé, ké- sőbb egészen visszatartja	áteresztí	némi maradék	visszatartja
<i>Jégecet col- lod. filter. 7, 1¹/₂ 0/0</i>	—	egészen visszatartja	—	—	—

Táblázatunk alapján különböző derivatumokat a kevésbé filtrálható-tól a jobban filtrálhatóig (a kisebb dispersitás-fokú-tól a finomabb dispersitásúig) haladó irányban csoportosítva kb. a következő sorrend adódik:

* E. de Haën A.-G., Seelze b/Hannover.

** Tehát, ha az oldat koncentrációja, az ultraszűrő felett besűrűsödés miatt nő, többé arsenobenzol nem megy át a szűrőn.

- | | |
|--|-----------------------|
| 1. Neoezüstsalvarsan. | 4. Sulfoxylsalvarsan. |
| 2. Salvarsandichlorhydrat. | 5. Ezüstsalvarsan. |
| 3. Salvarsan alkalizálva
(mononatriumsó). | Eparséno. |
| Arsalyt. | 6. Neosalvarsan. |
| Sulfoxylsalvarsan conc. | Sulfotreparsenan |

Bauer¹³⁾ a következő sorrendet találta:

1. Sulfoxylsalvarsan 1495.;
2. Salvarsandichlorhydrat;
3. Salvarsan alkalizálva;

az ezüstsalvarsan, „salvarsannatrium“, neosalvarsan a filteren teljesen áthatóltak.

Látni való, hogy ezen értékek és a különböző derivatumok reticuloendothelialis halmozásának intenzitása között harmonia egyáltalában nincsen. Ennek a magyarázata az, hogy a salvarsanderivatumnál a reticuloendothelialis halmozódás időbeli és quantitativ viszonyait elsősorban egy dynamicus tényező határozza meg: a salvarsanoldatok humoralis praecipitatioja. Ezek a reakciók dispersitás csökkenéssel járnak, ami ismét gyors és kiadós halmozódásra vezet. Ezeket a reakciókat azonban a salvarsan oldatok dispersitásának értékéből egyáltalában nem lehet kiszámítani, mert a két dolog között semmi kifejezett összefüggés nincsen.

A reticuloendothelialis kutatás során ilyen humoralis reakciók szerepére nem fordítottak figyelmet. A salvarsan derivatumok példája mutatja, hogy az ilyen humoralis reakciónak mekkora szerepe lehet. A befecskendett colloidoknak látható felhalmozódását a reticuloendothelben egy coagulatio, vagy condensatio szerű, kimondottan cellularis praecipitatum képződésnek fogják fel és általában csak az képezte beszéd tárgyát, hogy ez a praecipitatio milyen *intracellularis* hatások alatt jön létre. Természetesen ebben a tekintetben már a nem alkalmazott colloid-chemia is megadja a legfontosabb útbaigazításokat, mert világos, hogy a colloidoknak az élőtestben való kicsapódásánál sem szerepelhetnek másféle tényezők, mint olyanok, amelyekről a colloid-chemiából tudjuk, hogy colloid anyagoknál kicsapódást okoznak. Tehát szóba kellett, hogy kerüljön itt az elektrolytök esetleges szerepe, ellentétes elektromos töltésű colloidok kicsapó hatása (lásd különösen Möllendorff), és egyál-

talában olyan momentumok, amelyek colloidoknál a dispersitást csökkentik és egy kicsapódás létrejöttének értelmében hatnak. Az ilyen feltevések persze teljesen jogosultak, de olyan concret esetek nincsenek, amelyeknél sikerült volna kísérletileg meghatározni, hogy tulajdonképpen mely tényezők szerepelnek és miképpen határozzák meg ezek pl. egy festék csoportban a reticuloendothelialis halmozás qualitativ, quantitativ és időbeli lefolyás tekintetében fennálló eltéréseit. Egészen kétségtelen azonban, hogy a szervezetbe juttatott anyagok még mielőtt a sejtekhez jutnának, már a vérben, vagy a szövetnedvekben: ezekben a sókat és organicus colloidokat tartalmazó folyadékokban több tekintetben ki vannak téve azonos physico-chemiai hatásoknak, mint magukban a sejtekben lehetnek kitéve és így érthető, hogy a dispersitás csökkenés, vagy praecipitatio már humoralisan be kell, hogy következze. Humoralis és cellularis folyamatokat a reticuloendothelialis halmozás elméletében nem szabad élesen elválasztani. Ezen szempontokat igazolják a salvarsan derivatumok körében elért eredményeink. Ezeknél az anyagoknál a reticuloendothelialis halmozást elsősorban humoralis reakciók determinálják s ezeknek physico-chemiai felderítésével meg lehetett magyarázni a különböző derivatumok viselkedésének mikroszkopban látható különbségeit. Egy korábbi dolgozatban rámutattunk, hogy a benzopurpurin és néhány rokon származék, olyan festékek, amelyek közeli rokonságban állanak a leghasználatosabb savanyú vitalis festékekkel (trypánkék stb.), a kísérleti állatok testében mikroszkopiai szempontból egészen hasonlóan viselkednek, mint az arsenobenzolok s ez az észlelet tág perspectivát nyújt abban az irányban, hogy hasonló mechanizmus, mint amelyet a salvarsanoknál kimutattunk, az *azovegyületeknél* is szerepelhet.

Korábbi vizsgálataink a reticuloendothelialis halmozódás feltételeire vonatkozólag és a salvarsanoknál elért eredmények feljogosítanak arra a feltevésre, hogy egészen általánosan anyagoknak a szervezetbe való bevitele, vagy a szervezetben való keletkezése kapcsán a reticuloendothelialis halmozásban fontos szerepet játszanak bizonyos chemiai-, colloidalis- és (adott esetekben) immunreakciók is, amelyek a bekebelezett, vagy a szervezetben képződött anyagok és a vér, illetőleg a szövetnedvek bizonyos normalis, vagy abnormalis alkatrészei

között játszódnak le. Olyan reakciókra gondolunk itt, amelyek dispersitas csökkenéssel, vagy kicsapódással járnak. A reticuloendothel megpróbálták úgy jellemezni, hogy az az elektro-negativ colloidokat halmozó sejtek rendszere (Speicherzellen-system für elektronegative Kolloide, H. *Pieffer*²⁰). Szerintünk azonban a legkülönbözőbb physico-chemiai categoriákba tartozó anyagok belejuthatnak és felhalmozódhatnak a reticuloendothelsejtekben, feltéve, hogy chemiai-, colloidalis- vagy immunreakciókban vesznek részt, amely reakciók egy durva dispersitású termék, egy finom praecipitatum képződésével járnak. Humoralis reakciók révén finoman elosztott productum keletkezik, amelyben többé-kevésbé átalakulva jelen van az illető anyag — lehet ez a termék egy új chemiai vegyület, egy colloidalis adsorptios vegyület, egy complex immuntermék stb. — s ez a productum azután a reticuloendothel sejtekben mohón felhalmozódik. Egy ilyen példát mutatnak a salvarsan derivatumok, melyek a vérrel egy praecipitatum képződés közben reagálnak s a praecipitatum felhalmozódik. Ismét más esetben arról lehet szó, hogy a vérben ellentétes töltésű colloidok találkoznak s a képződött adsorptiós vegyület lerakódik a reticuloendothelben. Vizsgálataink bebizonyították, hogy ellentétes töltésű colloidok termékei a reticuloendothelben halmozódnak fel, ha azokat finoman elosztott állapotban a vérbe fecskendezzük (*Jancsó*²¹). Ilyen adsorptiós vegyületek a vérben, vagy a szövetnedvekben is keletkezhetnek, ha az ellentétes töltésű colloidok ott találkoznak. Ilyen reakciók révén olyan anyagok is belekerülhetnek nagy mennyiségben a reticuloendothel sejtekbe, amelyeknek physico-chemiai oldódási caractere olyan, hogy máskülönben halmozás nem jönne létre, vagy a halmozás caractere másképp ütne ki. Nem mulaszthatjuk el azt, hogy ebben az összefüggésben ne hivatkozzunk *Tchapkewitch*²²) szép kísérleteire, aki A. *Plehn*²³) és *Giemsa*²⁴) észleleteiből kiindulva, angiosztomizált kutyákon a bizonyossággal határos valószínűséggel kimutatta, hogy a vérbe fecskendezett *chinin* gyorsan és nagy mennyiségben a reticuloendothelben rakódik le. Mjutan a chinin egy *alcaloid*, ezt az észleletet csak az itt vázolt felfogás értelmében magyarázhatjuk meg anélkül, hogy lényeges ellentétbe kerüljünk az eddigi eredményekkel a reticuloendothelialis halmozódás physico-chemiai feltételeire vonatkozólag.

Összefoglalás.

Nagy számú egérkísérletben vizsgáltuk az arsenobenzol-képeket a szervekben 9, a gyakorlatban használt salvarsan-derivatumnál, intravenás adagolás esetén (salvarsan, mint chlorhydrat és mint alkalisó, ezüstsolv., neoezüstsolv., neosolv., formaldehyd-sulfit-solv., eparséno, sulfoxyl-solv., arsalyt). A képek jellemző és nagy eltéréseket mutattak az egyes derivatumok szerint. A salvarsanok általában a distributionak és halmozásnak azt a typusát követték, amelyet a savanyú vitalis festékek, különösen a benzopurpurin és a rokon vegyületek. Tehát reticuloendothelialis elosztástypust mutatnak.

A szövettani leletek alapján kivizsgáltuk azokat a tényezőket, amelyek a vitalis eloszlást és halmozást kormányozzák. Döntő befolyása van humoralis reakcióknak, melyek dispersitáscsökkenéssel, praecipitatumképződéssel járnak. E reakciókat a vegyi szerkezet determinálja. Arsenobenzolok viselkedése a vérben elsősorban azon fordul meg, hogy a vegyület labilis szerkezetű-e?; azaz kifejezetten hydrolysaló derivatum, amelyből könnyen lehasad a szabad, oldhatatlan arsenobenzolcomponens?; avagy pedig stabil szerkezetű, hydrolysisre nem hajlamos, neutralis vegyületről van-e szó? A labilis szerkezetűek: a dioxydiaminoarsenobenzol és ezüst-dioxydiaminoarsenobenzol egyszerű sói, chlorhydratok és phenolatok: a vérbe juttatva praecipitatumot képeznek, amely részben az erekben akad fenn (embolusok), részben gyorsan felhalmozódik a R. E.-ben. Az oldalláncokon substituált stabil derivatumok ellenben a vérben alig, vagy nem praecipitálnak, embolusok alig, vagy nem képződnek, a R. E.-ben gyorsan, nagy mennyiségben nem halmozódik fel arsenobenzol. Savanyú csoportoknak (formaldehid-sulfoxyl-sav, f.-kénessav, carbaminsav stb.), vagy cukorradicalisnak a moleculába kapcsolása gátolja a humoralis praecipitációt, embolusképződést, a R. E.-halmozódást. A praecipitationál döntő szerepe van a vér anorganicus milieujének. Anorganikus serumban (Normosal 1%) a különböző derivatumok eltérően viselkednek, egyesek praecipitálnak, s ezek éppen azok, amelyek a keringő vérben is praecipitálnak, embolusokat képeznek és R. E.-depot-kat. A humoralis reakciókban szerepelnek a vércolloidok is, létrejöhetnek védőcolloidos és ezzel ellentétes sensibi-

lísáló hatások. A colloidok befolyása fontos kísérleti lehetőségeket nyújt. Hydrophil colloidok hozzáadásával hatalmunkban áll megváltoztatni bizonyos salvarsanok viselkedését az élő testben. Gelatina in vitro meggátolja dinatrium-salvarsannál, ezüst-salvarsannál a kicsapódást pufferkeverékek, savak, neutralsók hatására. Együtt injiciálva e derivátumokkal in vivo meggátolja azoknál az embolusképződést és néhány óra hosszáig a R. E.-halmozást. Ilyen jelenségek, anyagok R. E.-halmozásával kapcsolatban eddig nem voltak ismeretesek. A vér anorganicus milieujének, a pufferhatásnak a szerepe, a védő és sensibilisáló colloidhatások figyelembe vétele mellett, a különböző derivátumok in vitro demonstrálható sajátosságai alapján igen messzemenőleg meg tudjuk magyarázni azok különböző magatartását a szervezetben, a szövetekben feltüntethető arsenolbenzol-képek eltérését.

Asb. derivátumoknál nincsen párhuzamosság a befecskendett vizes oldatok dispersitásfoka és a r. e.-ialis halmozás qualitativ és quantitativ kialakulása között (membranfilterekkel végzett ultrafiltrációs vizsgálataink eredménye). Ellenben nyilvánvaló összefüggés van a r. e.-ialis halmozás és a salv.-oldatoknak a vérben bekövetkező *dispersitasváltozása* között. A gyors, nagymérvű r. e.-ialis halmozás a humoralis Asb. praecipitáción alapul, amelynek folytán az Asb.-ból a keringésben viszonylag durva dispers mikro- és ultramikroszkopikus részecskékből álló praecipitatum keletkezik, amely, — mint általában a vérben ilyen durva dispers formában keringő anyagok (tus, collargol) — gyorsan és könnyen halmozódik a R. E.-ben.

Ezen *gyorshalmozódás* mechnismusát patkánymájon collargollal végzett átáramoltatási kísérletekkel tanulmányoztuk. Ha collargolt Ringer-oldatban áramoltatunk át ($1\frac{1}{2}$ óráig), tapasztaltuk, hogy a máj a collargol nagy részét visszatartja és az ezüst a hajszálerek *belfelületén* jelenik meg egyenletes bevonat képében. E tünetemény emlékeztet anyagoknak, felületi adsorptio vagy adhaesio útján való megkötésére a technikai adsorptios szűrőknél. Ellenben, ha a collargol + Ringer-oldathoz még serumot vagy pedig gelatinát is adunk, akkor ($1\frac{1}{2}$ óra múlva) az ezüstöt a *Kupffer-sejtek belsejében* phagocytálva találtuk. Miután ki tudtuk mutatni, hogy Asb.-ok is az injectio után azonnal leölt állatok májában még a hajszálerek belfelü-

letére lerakodva találhatók és csak később kebleztetnek be a sejtekbe, következtetjük, hogy az élő állatban is a collargol és Asb.-ok két phasisban halmozódnak a májban: először megkötetnek felületi adsorptioszerű folyamat útján a hájszálerek bel-felületén, másodszor pedig bekebelezetnek a halmozó sejtek bel-sejébe, miközben a plasma-colloidok, mint hydrophil-colloidok, fontos szerepet játszanak, valószínűleg azáltal, hogy a viscositást emelik.

Föltehető, hogy a halmozódás mechanizmusa analog a R. E. rendszer többi területein is, nemcsak a májban.

Kiemelendőnek tartjuk azt az eredményt, hogy teljesen mesterséges átáramoltatási folyadékkal (Ringer oldat + gelatina) utánózni lehetett átáramoltatási kísérletben a r. e.-ialis halmozódás jellemző tünetényét úgy, amint szövettanilag az élő állatoknál mutatkozik intravenás injectio után.

Vizsgálataink arra mutatnak, hogy a R. E. biológiájában nagy szerepet játszanak humoralis reakciók, melyek durva dispers termék keletkezésével járnak. E reakciók nézetünk szerint egyaránt lehetnek chemiai, colloidalis, vagy immunreakciók. Ahoz, hogy egy anyag a R. E.-be jusson és ott halmozódjék, nem szükséges, hogy ép elektronegativ colloid legyen, lehet az elektropositiv colloid, vagy crystalloid anyag is, mégis abban az esetben, ha a testben egy durva dispers termék képződik belőle, ezen új alakban (mint adsorptios complexum, új vegyület) a R. E.-be bejuthat és halmozódhatik. Bebizonyítottuk pl., hogy az elektromos mezőben kathodosan vándorló dioxydiaminoarsenobenzol-dichlorhydrat rendkívül erősen halmozódik s ez humoralis praecipitatio miatt van így.

Die chemischen, physikochemischen und physiologischen Bedingungen der Distribution der chemotherapeutischen Arsenobenzolverbindungen.

Zusammenfassung der Resultate.

In einer grossen Anzahl von Versuchen an Mäusen wurde das Arsenbenzolbild in den Organen von 9 verschiedenen in der Praxis gebräuchlichen Salvarsanderivaten nach intravenöser Injektion untersucht: Salvarsan als Chlorhydrat und als Alkalisalz, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan, Neosalvarsan, Formaldehyd-Sulfit-Salv., Eparseno, Sulfoxyl-Salv., Arsalyt. Die Bilder zeigen je nach den verschiedenen Derivaten wesentliche und charakteristische Differenzen.

Auf Grund der histologischen Befunde wurden jene Faktoren erforscht, welche für die vitale Verteilung und Speicherung massgebend sind. Einen entscheidenden Einfluss haben humorale Reaktionen, welche mit einer Dispersitätsverminderung und Präzipitatbildung einhergehen. Diese Reaktionen sind durch die chemische Struktur determiniert. Das Verhalten der Arsenobenzole im Blute hängt in erster Linie davon ab, ob die Verbindung eine labile Struktur besitzt, d. h. ob es sich um ein ausgesprochen hydrolysierendes Derivat handelt, von dem leicht das freie unlösliche Arsenobenzolkomponent abgespalten wird, oder man es mit einer neutralen Verbindung von stabiler Struktur, welche keine Neigung zur Hydrolyse zeigt, zu tun hat. Gelangen Verbindungen von labiler Struktur, wie die einfachen Salze des Dioxydiaminoarsenobenzols und Silber-Dioxydiaminoarsb., Chlorhydrate und Phenolate, in das Blut, so bilden sie ein Präzipitat, welches teils in den Gefässen stecken bleibt (Emboli), teils rasch im R. E. gespeichert wird. Die in Seitenketten substi-

tuierten stabilen Derivate hingegen werden im Blute kaum oder garnicht präzipitiert, Emboli werden kaum oder garnicht gebildet und im R. E. kommt es zu keiner raschen bzw. ausgiebigen Speicherung von Arsenobenzol. Die Einschaltung einer saueren Gruppe (Formaldehyd-Sulfoxyl-Säure, F. schweflige Säure, Carbaminsäure usw.), oder einer Zuckerradikale in das Molekül hindert die humorale Präzipitation, die Embolusbildung und die Speicherung im R. E. Bei der Präzipitation spielt das anorganische Milieu des Blutes eine ausschlaggebende Rolle. In anorganischem Serum (Normosal 1%) verhalten sich die verschiedenen Derivate different. Einige werden präzipitiert u. zw. gerade diejenigen, welche auch im kreisenden Blute eine Präzipitation, Embolusbildung und Speicherung im R. E. zeigen. Bei den humoralen Reaktionen spielen auch die Kolloide des Blutes eine Rolle. Es kann zu schutzkolloidartigen und diesen entgegengesetzten sensibilisierenden Wirkung kommen. Der Einfluss der Kolloide bietet wichtige experimentelle Möglichkeiten. Durch den Zusatz hydrophiler Kolloide ist man imstande das Verhalten gewisser Salvarsane im lebenden Körper zu verändern. Die durch Puffergemische, Säuren, Neutralsalzen zustandekommende Fällung von Dinatriumsalvarsan oder Silbersalv. kann Gelatine in vitro verhindern. Mit diesen Derivaten zusammen in vivo injiziert, wird die Embolusbildung und einige Stunden hindurch die r. e.-e Speicherung verhindert. Derartige Erscheinungen im Zusammenhange mit der Speicherung von Stoffen im R. E. waren bisher unbekannt. Mit Hilfe der Kenntnis dieser Faktoren — anorganisches Milieu des Blutes, Pufferwirkung, schützende und sensibilisierende Wirkung der Kolloide — sind wir imstande, auf Grund der in vitro demonstrierbaren Eigenschaften der verschiedenen Derivate, das verschiedene Verhalten derselben im Organismus und die Differenzen der in den Geweben darstellbaren Arsenobenzolbilder weitgehendst zu erklären.

Ich konnte bei Asb.-Derivaten zwischen dem Dispersitätsgrad der injizierten wässerigen Lösungen und der qualitativen und quantitativen Speicherung im R. E. keinen Parallelismus finden (Ergebnis meiner Untersuchungen mittels Ultrafilter). Offenbar besteht aber ein Zusammenhang zwischen der r. e.-ialen Speicherung und der Dispersitätsänderung der Salvarsanlösun-

gen im Blute. Die rasche und starke r. e.-iale Speicherung beruht auf der humoralen Asb.-Präzipitation, als deren Folge aus dem Asb. im Kreislaufe ein verhältnismässig grob-disperses aus mikro- und ultramikroskopischen Teilchen bestehendes Präzipitat gebildet wird, welches — wie im allgemeinen Stoffe, die im Blute in einer so grob-dispersen Form zirkulieren, (Tusche, Kollargol) — rasch und leicht im R. E. gespeichert wird.

Den Mechanismus dieser raschen Speicherung studierte ich an Rattenlebern mittels Kollargol-Durchströmungs-Versuchen. Wurde die Leber in Ringerlösung (0.5 Stunde hindurch) mittels Kollargol durchströmt, so konnte ich beobachten, dass ein grosser Teil des Kollargol von der Leber zurückgehalten wird, das Silber erscheint als gleichmässiger Beschlag an der *Innenwand* der Kapillaren. Diese Erscheinung erinnert an die oberflächliche Adsorption oder Adhäsion von Stoffen bei technischen Adsorptionsfiltern. Wurde aber zu der Ringerlösung + Kollargol noch Serum oder Gelatine hinzugegeben, dann fand sich das Silber (nach 0.5 Stunde) im *Inneren der Kupffer-Zellen* phagozytiert vor. Da ich nachweisen konnte, dass auch Asb.-e in der Leber sofort nach der Injektion getöteter Tiere an der Innenwand der Kapillaren abgelagert zu finden sind und erst später in die Zellen aufgenommen werden, darf man daraus schliessen, dass auch beim lebenden Tiere Kollargol und Asb.-e in zwei Phasen in der Leber gespeichert werden. Zuerst werden sie durch einen adsorptionsartigen Prozess an der Innenfläche der Kapillaren gebunden, dann werden sie in das Innere der speichernden Zellen aufgenommen. Dabei spielen die Plasma-Kolloide als hydrophile Kolloide eine wichtige Rolle, wahrscheinlich dadurch, dass sie die Viskosität steigern. Es ist anzunehmen, dass der Mechanismus der Speicherung auch auf anderen Gebieten des R. E. derselbe ist, nicht bloss in der Leber.

Ich halte es für wichtig besonders hervorzuheben, dass es mit einer künstlichen Durchströmungsflüssigkeit (Ringerlösung + Gelatine) gelungen ist die die für r. e.-iale Speicherung charakteristischen Erscheinungen genau so nachzunehmen, wie sie histologisch beim lebenden Tiere nach intravenöser Injektion zu finden sind.

Meine Untersuchungen zeigen, dass in der Biologie des R. E. humorale Reaktionen, welche mit der Entstehung grob

dispenser Produkte einhergehen, eine grosse Rolle spielen. Diese Reaktionen können m. E. sowohl chemische als auch kolloidale oder immunbiologische sein. Dazu, dass ein Stoff in das R. E. gelange und dort gespeichert werde, ist es nicht notwendig, dass dieser ein elektronegatives Kolloid sei, es kann auch ein elektropositiv-kolloidaler Körper oder ein Krystalloid sein. Entsteht aus dem Stoff im Körper ein grob-disperses Produkt, dann kann er in dieser neuen Form (als Adsorptionskomplex, neue Verbindung) in das R. E. gelangen und dort gespeichert werden. Ich konnte z. B. nachweisen, dass das im elektrischen Felde zur Kathode wandernde Dioxydiamidoarsenobenzoldichlorhydrat sehr stark gespeichert wird, was auf die humorale Präzipitation zurückzuführen ist.

Irodalom.

1. *Jeanselme, E. és Pomaret, M.*: Bull. de l'acad. de méd. 1921, T. 86., p. 219.
2. *Pomaret, M.*: Presse méd. 1922, T. 30., p. 124.
3. *Bauer, H. és L. Benda*: Chemie der organischen Arsenverbindungen. W. Kollé—K. Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie, 1924, Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien. Bd. 1., S. 343.
4. *Freundlich, H., R. Stern és H. Zocher*: Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 138., S. 307.
5. *Collier, W. A.*: Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskrankh. 1922, Bd. 6., H. $\frac{3}{4}$, S. 129.
6. *Oliver, I. és Yamada, S. S.*: Journ. of Pharmacol and exp. Ther. 1922, Vol. 19., p. 199.; 1922, Vol. 19., p. 393.
7. *Giemsa, G.*: Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20., S. 1074.
8. *Karrer, P.*: Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1914, Bd. 47., p. 2275.
9. *Schlossberger, H.*: Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie. 1924. W. Kollé—K. Zieler: Handb. der Salvarsantherapie. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien. Bd. 1., S. 1.
10. *Fordyce, I. A., I. Rosen és C. N. Myers*: Americ. journ. of syphilis, 1923—1926.
11. *Wechselmann, W., G. Lockemann és W. Ulrich*: Arch. f. Dermat. u. Syph. 1923, Bd. 142., S. 163.
12. *Kollé, W.*: Deutsche. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43., S. 1177., Nr. 44., S. 1211.
13. *Bauer, H.*: Arb. a. d. Staatsinstitut. f. exp. Ther. a. d. Georg Speyer—Hause, Frankfurt a. M., 1919, H. 8., S. 43.
14. *Zsigmondy, R. és W. Bachmann*: Zeitschr. f. anorg. u. allg. Chemie, 1918, Bd. 103.
15. *Bechhold, H.*: Zeitschr. f. physic. Chemie, 1907, Bd. 60., S. 301.

16. *Schulemann, W.*: Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80., S. 1.
 17. *Friedemann, U. és A. Schönfeld*: Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80., S. 312.
 18. *Friedemann, U.*: Zeitschr. i. Immunitätsforsch. 1909, Bd. 5., S. 639.
 19. *v. Möllendorff, W.*: Handb. d. biol. Arbeitsmeth. 1921, Abt. V., Teil 2., H. 2.
 20. *B. Boerner—Patzelt, A. Gödel és F. Standenath*: Das Reticuloendothel. 1925. G. Thieme, Leipzig.
 21. *Jancsó, N., jun.*: Deutsche med. Wochenschr. 1927, Nr. 27.
 22. *Tchapkewitch, L. M.*: Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 164., S. 53.
 23. *Plehn, A.*: Arch. i. Schiff- u. Tropenhyg. 1909, Bd. 13., Bh. 6., S. 145.
 24. *Giemsa, G.*: Münch. med. Wochenschr., 1927, Nr. 14, S. 574.
-

III. RÉSZ.

A chemotherapiás arsenobenzolszármazékok mérgező hatásának szövettanilag kimutatható alapjai, különös tekintettel a shock-hatásra.

	Oldat
I. Toxikus salvarsan-hatások szövettani alapjai. A humoralis praecipitatio, az embolusképződés és a reticuloendothelialis halmozódás	90
II. Mérgező hatások értelmezése a histochemiai leletek alapján kísérleti állatoknál és embereknél	95
III. A vérpályába fecskendezett arsenobenzolszármazékok mérgező hatásának histochemiai vizsgálata kísérleti állatoknál. A shock-tünetek és a shock-halál oka	93
1. Különféle arsenobenzol-készítmények eltérő heveny mérgező-képességének szövettanilag kimutatható alapja. Humoralis praecipitatio és heveny mérgezőhatás	99
2. Gelatina méregtelenítő hatása és ennek szövettanilag kimutatható oka	102
3. Cukrok méregtelenítő hatása és ennek szövettanilag kimutatható oka	102
4. Az administratio módja és a heveny mérgezési tünetek fellépése közötti sajátos összefüggések értelmezése a histochemiai leletek alapján	108
a) Az arsenobenzol oldat töménységének befolyása a heveny ártalmak föllépésére	108
b) A befecskendés sebességének befolyása a heveny mérgezési tünetekre	112
5. Mások kísérleti vizsgálati eredményeinek értelmezése histochemiai vizsgálataink alapján	112
IV. Az antianaphylaxiára emlékeztető tünetmények arsenobenzoloknál	121
V. Arsenobenzol shock és anaphylaktoid shock	124
VI. A heveny „melléktünetek” és halálesetek arsenobenzol-készítmények visszeres bevitelével kapcsolatosan	135
1. Az angioneurotikus tünetcsoport. Savanyu salvarsan-oldatok visszeres befecskendezésével kapcsolatos halálesetek	136
2. Párhuzamosság állatkísérleteink eredményei és az emberre vonatkozó tapasztalatok között a heveny zavarok fellépése tekintetében	137
3. Humoralis arsenobenzol-praecipitatio szerepe a heveny „anaphylactoid”-zavarok kiváltásában	148
4. A histochemiai vizsgáló módszer és az azzal elért eredmények gyakorlati értékesítésének lehetőségei	151

VII. Retentio, cumulatio és szöveti arsenobenzol-kép különféle származékoknál	153
VIII. A szövetekben felhalmozódott arsenobenzol localis hatásai	157
1. Szöveti bántalmazás jelei az arsenobenzollal tulterhelt reticuloendothel területén	157
2. A bőr histiocytáiban létrejövő arsenobenzol-halmozódás jelentőségéről	161
IX. Mérgező salvarsan-adagokkal kísérletileg létrehozott purpura cerebri (encephalitis haemorrhagica) értelmezése	163
Összefoglalás	171
Die histologisch nachweisbaren Grundlagen der Giltwirkung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate mit besonderer Rücksicht auf die Shockwirkung (Zusammenfassung der Resultate)	182
Irodalom	194

Az I-ső részben beszámoltunk mikrotechnikai módszereinkről, amelynek segítségével sikerült a bekebelezett arsenobenzol származékokat kísérleti állatok és az ember szöveteiben és sejtjeiben láthatóvá tenni.

Mindeddig nem létezett olyan eljárás, amellyel a befecskendezett salvarsanok további sorsát a testben a mikroszkopikus dimenziókban is nyomon követni lehetett volna, s ennél fogva a salvarsan derivatumok eloszlásának és localisatiójának mikroszkopikus viszonyairól exact adatok eddig nem is voltak. A salvarsanok körében végzett méregtani vizsgálódások eddig legfontosabb segédeszközének, az elemi As quantitativ meghatározásának, a teljesítőképessége csak odáig terjedt, hogy felvilágosítást adott a szervek anorganicus As tartalmáról, ellenben az általunk ismertetett eljárás a salvarsannak, mint szerves complexumnak a kimutatására képes és a finomabb eloszlásviszonyokat tünteti fel a szervek keretén belül: szöveti structurákban és sejtek testében. Tehát éppen ott használható sikerrel, ahol az előbbi módszerek teljesítőképessége már véget ér.

Midőn módszerünk segítségével, számos állatkísérletben különböző salvarsan derivatumkat megvizsgáltunk és kibontakozott előttünk a vitalis salvarsan-eloszlás, és salvarsan-localisatio optikai képe, megismertük a histologiai leletnek jellemző különbségeit (különböző vegyi összetételű és biologiai viselkedésű salvarsanoknál, *nem volt nehéz észrevennünk, hogy szövettani készítményeinkben előttünk fekszik egyszersmind az arsenobenzolok bizonyos sajátos méreghatásainak a kulcsa is.*

A befecskendezett arsenobenzol-származékok és a vér-folyadék között végbemenő reactio, bizonyos derivatumok felhalmozódása a reticuloendothel sejttrendszerében és ennek a felhalmozódásnak localisatio és időbeli viszonyai, a vérkerin-

gésben mechanikailag feltételezett akadályok, a kiválasztódó arsenobenzol specialis localisatio viszonyai a vesében, a parenteralis salvarsan depok felszívódási viszonyai: mindmennyi olyan tényező, amelyeknek fontosságát a mérgezési tünetek, a kórbonctani, illetőleg a kórszövettani eltérések alakulása szempontjából már régóta belátták, vagy legalább is sejtették. Azonban az exact kutatásnak jelentékeny akadályként állott útjában az, hogy ezeket a mozzanatokat in vivo, a kísérleti állat, vagy éppen az ember testében nem lehetett közvetlenül vizsgálni és szemmel tartani és hogy ezen tényezőkre vonatkozó tudásunk — részben éppen az utóbb említett körülmény miatt — csak hypotheticus volt. Módszerünk segítségével végzett vizsgálatok alapján a felsorolt tényezőket, illetőleg ismereteinknek sok homályos pontját tisztázni tudtuk, miután ennek segítségével az *arsenobenzolok humoralis viselkedése, eloszlási és halmozási viszonyai, közvetlenül és exact módon in vivo tanulmányozhatók*. E toxicus tényezők constellatiojába, könnyű microtechnikai munka elvégzése után, toxicológiai vizsgálatoknál mindenkor betekintést nyerhetünk. Ezen okoknál fogva az arsenobenzol derivatumok szöveti localisatiojának mikroszkopos kimutatására szolgáló módszerünk kísérleti használatával egy lépéssel tovább haladhatunk az arsenobenzolok mérgező hatásainak megismerésében, mint az — benyomásunk szerint — az eddigi methodika segítségével lehetséges volna.

Ezek alapján egy új szempontból fogjuk megvilágítani a salvarsan ártalmakat: vizsgálni fogjuk azt, hogy a szövetekben látható arsenobenzol-képekből mit lehet következtetni a méreghatások mechanismusára vonatkozólag?

Általános méregtani szempontból tekintve, a salvarsán mérgezés esetében egy fontos paradigmával állunk szemben. A salvarsán mérgezés kérdése nem csupán csak salvarsán-kérdés. Akár az arsenobenzol származékoknak a *kísérleti állatoknál* észlelhető méreghatásait vesszük tekintetbe, akár azok méreghatására vonatkozó *klinikai* észleleteket: mindig felötlenek olyan vonások, melyek egyfelől a *fehérjeanaphylaxia* tüneteire, másfelől az *anaphylactoid*, vagy *kolloid shock* elnevezéssel jelölt tünetményekre emlékeztetnek. Ezeket a hasonlatosságokat tudvalevőleg már a salvarsán mérgező hatásainak első vizsgálói is registrálták s azóta is sok szerző tette specialis

vizsgálat tárgyává és fejtett ki messzemenő következtetéseket ezeknek a megfeleléseknek az alapján. *Visszatekintve vizsgálataink eredményeire*, amely vizsgálatok adatai még szaporítják a számát ezeknek a feltűnő hasonlatosságoknak a jelenségek említett három csoportja között, *úgy találjuk, hogy ezen összefüggések okait is sikerült némileg tisztáznunk.*

A salvarsan ártalmaknak ebben a tekintetben hasonlíthatatlan fontossága van; mert nincs több olyan hasonmása az anaphylaxiás- és az állatkísérletekben tanulmányozott anaphylactoid tünetcsoportnak a salvarsan ártalmakon kívül, melyről annyi és olyan alapos klinikai észleletekkel rendelkezünk, mint éppen a salvarsan ártalmakról.

I. Toxikus salvarsan-hatások szövettani alapjai. A humoralis praecipitatio, az embolusképződés és a reticuloendothelialis halmozódás.

Specialis esetekben a kísérleti szövettani vizsgálónak nagyon nehéz dolga akadhat, ha azzal a feladattal áll szemben, hogy bizonyos szövettani tényekből kiszámítsa azokat a tüneteket, amelyeket azok létre hoznak. De ha azokat a szövettani leleteket nézzük, melyeket egereknél vagy patkányoknál arsenobenzolok kimutatására szolgáló módszerünkkel bizonyos erős heveny mérgező hatással bíró salvarsanok nagyobb adagainak intravascularis befecskendezése után találtunk, pillanatig sem kételkedhetünk, hogy a szövettani készítmények olyan viszonyokat tártak fel, amelyek a befecskendések súlyos, vagy éppen halálos mérgező hatását ezeknél az állatoknál minden további nélkül, könnyen érthető módon megmagyarázzák. Megérthetjük ezek alapján a viharos acut tünetek fellépését anélkül, hogy kockázatos és nehezen bizonyítható feltevésekhez folyamodnánk a szerves arsen vegyület kémiai-toxikus hatásáról vagy annak „haemoclasticus“, „colloidoclasticus“ hatásáról *Widal* meghatározása értelmében s. i. t.

Első közleményünkben részletesen leírtuk azokat az arsenobenzol-képeket, amelyeket egereknél különböző vegyszerkezettű salvarsan derivatumok visszeres befecskendése kapcsán, microtechnikai arsenobenzol-reakciónk végrehajtása után különböző szervekben találtunk. Ezeknek a kísérleteknek a so-

rán vizsgálatra került: salvarsandichlorhydrat, ezüstsalvarsan, alkalizált salvarsan, neoezüstsalvarsan, neosalvarsan, sulfotreparsenan, (egy dioxydiaminoarsenobenzol-dimethansulfonsavas-natrium készítmény), sulfoxylsalvarsan, eparséno (Pomaret 132) és arsalyt.

Kiterjeedt egérkísérleteinkben úgy tapasztaltuk, hogy e sorrend elején álló salvarsanok, szemben a sor végén állókkal, erős heveny mérgező, shock okozó tulajdonságukkal tűnnek ki. Ha a visszerbe fecskendezett adag nem is nagyobb, mint a dosis tolerata maxima (azaz azon mennyiség, amit az egyedek többsége többnapos megfigyelés szerint még túl él), akkor is az injectio végzésének vége felé rendszeresen lépnek fel shockszerű tünetek. A dosis tolerata m. túllépése esetén könnyen halálos kimenetelű shock következhetik be.

Idézzük előbbi közleményünkéből azokat az adatokat, amelyek egy erős acut mérgező hatást mutató derivatumra, pl. az ezüstsalvarsanra vonatkoznak. $\frac{1}{300}$ gr. Silbersalvarsan „Höchst“ injectioja után farokvisszerbe (oldószer: 1 cm³ dest. víz) a szerekben 70' múlva a következőket találtuk: a tüdő hajszálerei meglepően nagyszámú, a lumenben fennakadt, kerekded, fekete arsenobenzol-reactiót adó *embolussal* vannak telídes-tele, melyek sűrűn egymásvégébe sorakoznak. Ilyen hajszáleres arsenobenzol-embolusokat lényegesen kisebb számmal, de még mindig elég sokat, lehet látni a nagy vérköri szerekben: az agyban, a szívizomban, az izmokban, a bőrben, stb. is. A reticuloendothel parti sejtjei telve vannak részint egészen finom, részint elég durva arsenobenzol szemcsékkel, különösen meglepő mennyiségű fekete arsenobenzol reactiót adó állomány van felhalmozva a Kupffer-sejtekben és a lép-folliculusokat körülövező phagocyták testében.

Toxicologiai szempontból ebben a szövettani képben mindennek előtt az embolusok hívják fel a figyelmet. Tekntve az embolia gazdagságát, minden további nélkül nyilvánvaló, hogy az adagnak már kistokú emelése is, amely természetesen újabb embolusok képződéséhez vezet, már az embolia olyan fokára vezet, amely mellett az életegyensúlynak a fenntartása azonnali, vagy rövid idő múlva lehetetlenné válik. Más következtetésre nem is juthatunk azon általános ismeretek alapján, amelyekkel a vérkeringésben képződött akadályok jelentőségéről rendel-

kezünk. Látva az embolia gazdagságát különösen a tüdőben e salvarsan derivatum és a hasonló viselkedésű derivatumok maximalis adagainak injectiója után, inkább azon lehetne csudálgozni, hogy az állatok a tapasztalható dús embolusképződést még túlképesek élni.

Hasonlóképpen kiterjedt embolusképződést találtunk még egérkísérleteinkben salvarsandichlorhydrat, alkalizált salvarsan és neoezüst salvarsan injectiója nyomán, ismét különösen sok embolussal a tüdőben.

Kétségtelen, hogy ez az embolusképződés a szóban forgó derivatumoknál, legalább is egérnél, vagy patkánynál, egy elsőrendű toxicus tényező. Tanulmányunk során megfogjuk kísérni, hogy szerepét körül határoljuk.

Előző közleményünkben leszögeztük azt, hogy *morphologiailag az embolusképződés és a reticuloendothelialis salvarsan halmozás között egy egészen határozott viszony áll fenn.* Azon főntemlített salvarsan derivatumok, melyek nagyszámú embolust képeznek, reticuloendothel sejtekben is igen nagy mértékben halmozódnak és a hatalmas salvarsan tömegek felhalmozódása percek alatt történik meg. Ellenben a neosalvarsannál, amelynél a kísérletek többségében csak a tüdőben találtunk embolusokat s ott is csak elvétve néhányat; továbbá a sulfotreparsenannál, melynél az embolus-képződésnek már csupán csak nyomait lehet találni az injectió után, — a reticuloendothelialis sejtekben az első percek, sőt egy óra letelte után is, csak nyomait lehetett találni arsenobenzolnak, vagy éppen teljesen negativ volt a reactio. A későbbi órák folyamán azután lassanként halmozódott fel az arsenobenzol a reticuloendothelialis parti-sejtekben, de a halmozás mértéke végeredményben is csak közepes volt. Végül azoknál a derivatumoknál, amelyek embolusokat a circulatióban egyáltalán nem képeznek, a reticuloendothelialis halmozás még kisebb fokú s szintén igen lassan képződik ki; az arsenobenzol a reticuloendothelialis elemekben rendkívül finom, egyenletes szemcsézet alakjában foglal helyet. Ilyen viselkedést mutattak a sulfoxylsalvarsan és az eparséno, míg az arsalyt-nál az injectiót követő órákban egyáltalában semmi reticuloendothelialis halmozódás nem mutatkozott (a későbbi stadiumokat arsalyt készletünk kifogyása miatt sajnos nem vizsgálhattuk elég behatóan).

Ezt az összefüggést mi a következőképpen magyarázzuk: *az embolusoknak és a reticuloendothelbe rapid lerakodó, tekintélyes mennyiségű salvarsan-praecipitatumnak közös eredete van. Mindkét tüneténynek a fellépése arra a humoralis reactióra vezetendő vissza, amely az intravascularisan befecskendett salvarsan oldat és a vérfolyadék között végbemegy.* A dichlorhydratsalvarsan, az ezüstsalvarsan, az alkalizált salvarsan és a neoezüstsalvarsan a vérplasmában egy praecipitatumot képeznek, amely részben durvább rögökből, részben egészen finom mikroszkopikus szemcsékből és ultramikroszkopikus finomságú, kolloidálisan elosztott arsenobenzol-részecskékből áll. A durvább rögök azután fennakadnak a hajszálerekben, vagy a kisebb erekben, míg a finomabb elosztású fractio, amely finomabb annál, semhogy a hajszálerekben fennakadhasson, a vérmeder reticuloendotheljébe vétetik fel gyors tempóban. *A durva flocculusok zöme intravénás injectio esetén pillanatok alatt válik ki a vérben, különben nem találhatnánk a leggazdagabb emboliát éppen a tüdőben.* Egyidejűleg finomabb elosztásban is válik ki salvarsan a vérben és ilyen *finom salvarsan-praecipitatum képződése a vérben valószínűleg folytatódik még azután is, hogy nagyobb, obturáló flocculusok képződése már megszűnt.* Azonban mindenesetre ennek a finom, cellularisan halmozódó praecipitatum-tömegnek is a nagy része az első percekben belül kell, hogy létrejöjjön, mert a nagymennyiségű salvarsan már percek múlva ott van a reticuloendothelben, amint azt kimutattuk. *Más salvarsanderivatumok ellenben a vérben nem praecipitálnak s ennél fogva ezeken l embolusokat nem találunk* és ugyanezen okból üres a reticuloendothel is az injectiót követő időben. A neosalvarsan és a sulfotreparsenan még bizonyos labilitást mutatnak. Kis mennyiségben még képződnek embolusok és bár csak lassanként, de még elég tekintélyes mennyiségű arsenobenzol halmozódik fel a reticuloendothelben.

Fel lehetne tételezni, hogy ebben az esetben kevésbé intensív, lassú praecipitatio jön létre a vérben és ez a humoralisan képződött praecipitatum az, ami a reticuloendothel sejtekben felhalmozódik. De lehetséges az is, hogy a salvarsan praecipitatum a sejtek testében intracellularisan keletkezik. Nagyobb valószínűsége van a sulfoxylsalvarsannál, vagy az eparsénonál annak, hogy a reticuloendothel sejtekben levő salvarsan praeci-

pitatum, amely itt kevés és finom, magában a sejtekben válik ki; kizárólag a vérből semmiesetre sem származtatható, mert amint azt előző közleményünkben leírtuk, ezek a derivatumok nem csupán a parti sejtekben, hanem az egész reticuloendotheliális rendszerben halmozódnak. Humoralisan ennek a halmozásnak a létrejöttét csak úgy lehetne elképzelni, hogy a vérplasmán kívül a szövetnedvekben is képződik finom praecipitatum s ezt veszik fel magukba a sejtek.

Láttuk, hogy az embolus képződés elválaszthatatlan kapcsolatban van a reticuloendotheliális halmozással. *Amint azt kimutattuk, ugyanazon factorok, melyek az embolusképződést, befolyásolják a reticuloendotheliális halmozást is.* Már rámutattunk arra, hogy *az embolusképződés okvetlenül egy fontos toxicus tényező.* De eleve kétségtelen az is, hogy *a reticuloendothelialis halmozás is nagy jelentőségű toxicus tényező,* már pusztán azért is, mert a salvarsan derivatumoknak a testben való retentiojánál elsőrangú szerepe van a belső reticuloendothelialis salvarsan raktáraknak, illetőleg subcutan vagy intramuscularis adagolás esetén, a környéki histiocytákban létrejövő salvarsan-halmozódásnak. Azt pedig, hogy az arsenobenzol retentiója a szervezetben jelentős factor a toxicitás szempontjából, még senki sem tagadta.

Embolusképződés és reticuloendothelialis halmozódás: ez az a két legfontosabb folyamat, melyet arsenobenzolnak a szervezeten keresztül való haladása közben mikrotechnikai módszereink segítségével szemmel tarthatunk. Egészen precíz meghatározást adva: *tanulmányunk legtöbb feladatául azt tűztük ki, hogy megvizsgáljuk ezen tényezők toxicus szerepét.* E két tényező egymással szoros vonatkozásban áll. A praecipitatum flocculusok alakjában erek lumenében, illetőleg szemcsék alakjában sejtek testében foglal helyet. Az embolusképződés és a gyors reticuloendothelialis halmozás intravascularis injectio esetén humoralis praecipitatio eredménye, a lassú reticuloendothelialis halmozás talán intracellularis praecipitatum képződés. A szövetekbe eszközölt injectio esetén valószínűleg ugyanilyen humoralis praecipitatio jön létre bizonyos arsenobenzolderivatumok és a szövetnedv egymásra hatása folytán; a parti sejtek szerepét pedig ebben az esetben a környező histiocyták töltik be amelyek a praecipitatummal dúsan megrakodnak.

II. Mérgező hatások értelmezése a histochemiai leletek alapján kísérleti állatoknál és embernél.

Ebben a tanulmányban egységes magyarázó szempontokat próbálunk keresztül vinni egyfelől a kísérleti állatoknál, másfelől az embernél arsenobenzol-derivatumoknak a keringésbe való juttatása kapcsán fellépő heveny ártalmak elemzésében.

Ha azt a kérdést vizsgáljuk, hogy a vérkeringésbe fecskendezett arsenobenzolok miképpen okozzák a heveny zavarokat, a laboratóriumi állatoknál: egereknél, patkányoknál, nyulaknál megállapított viszonyokból csak a legnagyobb óvatsággal szabad következtetnünk azoknak a heveny tüneteknek az eredetére, amelyek embernél az intravenás salvarsan injekciók, vagy infúziók nyomán fellépnek. A kísérleti állatoknál avégből, hogy a heveny mérgezési tüneteknek a képét és az okait tanulmányozhassuk, abszolút toxicus adagokkal kell dolgoznunk, de még olyan adagok is, amelyeket ezek az állatok teljesen simán tűrnek, a súly egység alapján emberre átszámítva olyan gigantikus adagoknak felelnek meg, amilyenekhez fogható adagok embernél soha sem kerülnek alkalmazásra. A salvarsan terápiában sohasem alkalmaztatnak abszolút toxicus adagok s következőképp az ember viszonylag kis resistantiája miatt, aránylag igen kis adagokról van szó. Ennek a következménye a heveny ártalmak elemzése szempontjából könnyen elképzelhető. Tegyük fel, hogy egy egérnek intravenásan injicáljuk ezüstsalvarsan abszolút heveny mérgező adagát és azután a szerveket megvizsgáljuk az arsenobenzolok kimutatására szolgáló mikrotechnikai módszerünkkel. A szervek térfogata kicsi, viszont az abszolút heveny mérgező adag aránylag rendkívül nagy: ennél fogva a szervekben mikroszkop alatt dús arsenobenzol képek tűnnek elő. A tüdő tömve van a hajszálerekben megakadt arsenobenzol embolusokkal, úgyannyira, hogy a metszet már szabad szemmel is barna színű, s más életfontosságú szervekben is számos ilyen embolus dugaszolja el a hajszálereket. *Mechanikus keringési akadályoknak, druva endovascularis insultusok lehetőségének olyan halmaza áll előttünk, hogy az acut-shock-halált minden kétség nélkül a szemünk előtt álló physical okokkal fogjuk összefüggésbe hozni.* Már most egészen világos annak a veszélye, hogyha ezt az okoskodásunkat alkal-

mazni akarjuk az emberre, túlbecsüljük a mechanikus factorok jelentőségét és teljesen hamis képet fogunk alkotni magunknak. Az embernél tekintetbe kell veyünk olyan dispositionális tényezőket, amelyeket állatkísérletekben nem igen lehet vizsgálni. Általában ilyen endovascularis insultusoknál döntő fontosságú a vegetativ idegrendszer reactiós képessége. Ebből a szempontból meggondolandó, hogy míg embernél a vegetativ idegrendszer megváltozott reactio képessége (pl. endocrin zavarokkal kapcsolatban) elhatározó jelentőségű lehet az acut intolerantia-tünetek fellépésében, addig az egér, vagy a patkány, amelyeken kísérletileg próbáljuk ezeket a heveny tüneteket kivizsgálni, éppen a vegetativ idegrendszerre ható mérgekkel szemben kivételes és egészen meglepő ellenállást tanúsítanak.

Persze könnyű dolgunk volna — kezünkben lévén a histologiai bizonyítékok, — ha egyszerűen abból indulnánk ki, hogy az intolerantia heveny tünetei embernél és az acut mérgezési tünetek kísérleti állatoknál egészen megfelelnek egymásnak és szabadon összehasonlíthatók egymással. Ám nem akarunk abba a logikai hibába esni, hogy abból induljunk ki, ami éppen bebizonyítandó. Avégből, hogy előfeltevések nélküli alapot teremtsünk magunknak, egészen más utat fogunk választani és pedig ki fogjuk mutatni, hogy *léteznek olyan jelek, amelyekből biztosan következtethetünk a heveny tünetek létrejöttének okaira* és kifogjuk mutatni, hogy ezek a jelek az ember esetében is fellelhetők, éppen úgy mint a kísérleti állatoknál.

Mikrotechnikai arsenobenzol-reactionkkal végzett vizsgálataink feltárták azokat a jellemző különbségeket, amelyek a különböző arsenobenzol derivatumok között vannak a szervezetben való physikai állapotváltozások, a szervekben való localisatio, a cumulatio módja stb. szempontjából, amennyire ezek a dolgok egyáltalában optikailag feltüntethetők. Eleve világos, hogy *ha ezek az optikailag kimutatható viszonyok fontos összefüggésben állanak a heveny toxicus tünetekkel, akkor a különböző derivatumok mérgező hatásában is koordinált eltérések kell hogy mutakozzanak.* Ilyen parallelismust tényleg sikerült is kimutatnunk a kísérleti állatoknál. Midőn az eredményeket összehasonlítottuk az embernél tett klinikai észleletekkel, feltűnő egyezést constatalhattunk. Továbbmenőleg *azt mutattuk ki, hogy a salvarsan oldatoknak bizonyos készítése mellett a*

mikroszkopban látható elosztási viszonyokban gyökeres változásokat lehet előidézni s ezek azután kihatnak a heveny mérgezési tünetek alakulására. Kifogjuk mutatni, hogy azonos módon készített salvarsanoldatok toxicitása embernél is azonos értelemben változik meg.

Kifogjuk mutatni azután, hogy az *arsenobenzoloknál egy egész sorát lehet találni sajátosságos összefüggéseknek az administratio módja és a heveny tünetek fellépése között* — olyan összefüggéseknek, amelyek első pillanatra egészen érthetetlennek tűnnek fel, de szövettani eredményeink azokat mind könnyen megérthetően megmagyarázzák. Ezzel kapcsolatban *kifogjuk mutatni, hogy ezek a különleges összefüggések az administratio módja és a heveny tünetek fellépése között egy egyetemes characteristicuma a legkülönbözőbb vegyiösszetelű anyagoknak, amelyek a vérbe fecskendezve hasonlóképpen viselkednek, mint a mi szövettani bizonyítékaink szerint az arsenobenzol származékok.* Ezután összefogjuk állítani azokat az adatokat, amelyekből kitűnik, hogy ezek a különös összefüggések akkor is mutatkoznak, ha salvarsan derivatumokat embernél alkalmaznak.

Ezek alapján állítjuk fel azt a tételt, hogy *a salvarsan derivatumoknál a mikroszkoposan kimutatható átalakulások és eloszlás viszonyok döntőjelentőségű tényezőket képviselnek a heveny ártalmak létrejövetelének szempontjából úgy a vizsgált kísérleti állatoknál, mint az embernél. Meg fogjuk kísérlni azután megrajolni ennek a toxicitási tényezőnek a szerepét.*

Kitűnik ebből a munkaprogrammból is, hogy itt nem törekszünk teljességre és nem arra vállalkozunk, hogy a heveny tüneteknek annyira változatos klinikai képeit magyarázzuk, hanem arra, hogy kimutassuk a mikroszkopos módszer fontosságát salvarsan ártalmak okainak kutatásában s ezt néhány eredménnyel illusztráljuk.

III. A vérpályába fecskendezett arsenobenzol-származékok mérgező hatásának histochemiai vizsgálata kísérleti állatoknál. A shock-tünetek és a shock-halál oka.

Fleig,¹⁾ majd *Oliver* és *Yamada*²⁾ rámutattak arra, hogy a kísérleti salvarsan mérgezésben két főmomentumot lehet elkülöníteni: *Oliver* és *Yamada* szembe állítja a salvarsannál a rögtöni mérgező hatást (*immediate toxicity*) a későbbi mérgező hatással (*late ill effects*). A rögtöni mérgező hatás szerintük azon alapulna, amint nyúl-kísérletek alapján állítják, hogy a salvarsan oldat mérgező adagban a vér-pályába juttatva a vörös vértesteket agglutinálja és acut halálos tüdőemboliát okoz. Ezzel szemben a későbbi mérgező hatás a szer arsenobenzol-természetével függ össze, vagy más szóval annak „chemiai” toxicitásával. Szerintük az előbbi tünetényt s következésképpen a heveny shockszerű tüneteket a dinatrium salvarsan oldatnak 3% gelatinával való keverése útján el lehet nyomni, míg a későbbi toxicus hatás megmarad, bár bizonyos mértékig enyhített formában. A dinatriumsalvarsan oldatból (2%-os) a még elviselhető legnagyobb adag 0.09 gr. salvarsan pro kg. testsúly, míg gelatinózott oldatban az állatok 0.14 gr.-ot pro kg. is simán elviselnek. Nagyobb adagoknál a halál mégis békövetkezik, de ami fontos: nem azonnal és gelatinával együtt a különben abszolút letális adagot messze felülmúló adagot (0.4 gr. pro kg.) is belehet adni anélkül, hogy *acut toxicus* tünetek jelentkeznének.

Véleményünk szerint ennek a kettős osztályozásnak tényleg realis alapja van s ezt, most szélesebb alapokon, mint az említett szerzők, kifogjuk mutatni. Amint azt indokolni fogjuk: *Oliver* és *Yamada* magyarázatát a heveny shock mechanizmusára vonatkozólag nem írhatjuk alá. A heveny shock-ot igazában nem a vörös vértestek agglutinációja okozza, hanem a salvarsan praecipitációja a vérben. Tényleg létrejön embolia a tüdőben, csak hogy ezt a flocculált arsenobenzolnak durvább rögei okozzák. A gelatina nem az agglutinatiót akadályozza meg, hanem az arsenobenzol praecipitációját. *Oliver* és *Yamada* szerint a plasma-colloidok bizonyos határig meggátolják a salvarsan oldatok acut mérgező hatását, mert nem engedik, hogy a salvarsan agglutinálja a vértesteket, ha azonban a befecsken-

dezett mennyiség túlságosan nagy, nem képesek az egész adagot megkötni és létrejön az agglutinatio és az embolia. Ezzel szemben a valóság az, hogy már a legkisebb adagoknál képződik praecipitatum és keletkeznek embolusok; a befecskendezett salvarsan mennyiségének növelésével párhuzamosan aztán hova-tovább nő a praecipitatum mennyisége is, míg végre akkora mennyiségű praecipitatum s ezzel kapcsolatban embolus is keletkezik, hogy halálos shock-nak kell bekövetkeznie: Ennek megfelelőleg a heveny tünetek is fokozatos progressioval lépnek fel, már jól elviselhető adagok mellett is mutatkoznak, persze kisebb fokban, a jellemző tünetek: a vérnyomás emelkedése a kisvérkörben, sülyedése a nagyvérkörben stb.

Mindezeket a tényeket mi könnyedén demonstrálni tudjuk, mert kitudjuk mutatni az arsenobenzolokat *a test belsejében*; míg *Oliver* és *Yamada* kénytelenek voltak megelégedni azzal, hogy *in vitro* kísérletek alapján következtessenek arra, ami a testben történik. Azt lehetne mondani, hogy az *in vitro* kísérletek majdnem mindenik szerzőt, aki azokkal behatóbban foglalkozott, más és más véleményre vezették arra vonatkozólag, hogy tulajdonképpen mi is történik a befecskendezett salvarsanokkal és milyen tényezők szerepelnek ezzel kapcsolatban az arsenobenzolok, illetőleg a szervezet részéről?

1. Különféle arsenobenzol-készítmények eltérő heveny mérgező-képességének szövettanilag kimutatható alapja.

Humoralis praecipitatio és heveny mérgező hatás.

A toxicitás szempontjából megvizsgálva azokat a salvarsan praeparatumokat, amelyekre szövettani vizsgálataink vonatkoznak, azt találtuk, hogy hasonló különbségek, mint amilyeneket *Oliver* és *Yamada* a salvarsan és a gelatinsalvarsan toxicitása között megállapított, *a salvarsannak különböző derivatumai* között is előfordulnak.

Az általunk vizsgált salvarsan derivatumok jellemzően különböznek egymástól acut shock-ot okozó képességük szempontjából.

A kísérleteket egereken végeztük, a dosisokat mindig 1 cm³ dest. vízben feloldva a farokvenába fecskendeztük 4' alatt. A dosis tolerata max. értéke tekintetében, amennyiben a

höchst-i gyár salvarsan készítményeiről volt szó, *Kolle* adatait vettük alapul. (Ezek a dosis tolerata meghatározások tudvalevőleg nem az *acut* elviselhető adagokra vonatkoznak, hanem az egyáltalában, hosszabb megfigyelési időn belül is elviselhetőnek bizonyuló adagot fejezik ki.)

A kísérletek azt mutatták, hogy ha salvarsandichlorhydrat és eziütsalvarsan esetében a dosis tolerata értékénél mindössze néhány tized milligrammal nagyobb adagot fecskendezünk be, az állatok még az injectio tartalma alatt, vagy utánna azonnal kifejlődő *shock tünetek* közben percek alatt elpusztulnak. Rendszerint valamivel nagyobb értékekkel lehetett túllépni a dosis toleratát az alkalizált salvarsannál, különösen a dinatrium só keletkezéséig alkalizált adatokkal, továbbá a neoezütsalvarsannál, de ebben az esetben azután okvetlenül bekövetkezett a halálos shock. Még nagyobb értékkel kellett rendszerint túllépni a dosis toleratát a neosalvarsannál, hogy acut halál következzen be. Mindezen készítményeknél rendszerint már a tolerabilis adag befecskendése kapcsán, az injectió vége felé, vagy bevégezése után mutatkoznak a heveny shock kezdő tünetei.

A toxicus adagok hatása alatt, rendszeren már az injectió vége felé, az állat kapálózni kezd, majd eldől, a légzés erőltetett thoracalis jellegű lesz, erős cyanosis lép fel, a szemek ki-düllednek, a reflexek csökkennek, illetve kialusznak s az állat pillanatok alatt, gyakran „epileptiformis“ görcsök közben, vagy elhúzódó coma után, kimúlik. A légzés megállása után a szív rendszeren még tovább ver. Ha ilyenkor a sternumot megkopogtatjuk, vagy az állatot fejjel lefelé meglóbáljuk, a légzés néha megint megindul; sőt megtörténik, hogy ezt a segítséget többször ismételve az állatot átsegíthetjük, persze általában csak ideiglenesen, a heveny crisisen.

Ezzel feltűnő ellentétben a sulfotreparsenannál, de különösen a sulfoxylsalvarsannál, az eparsenonál és az arsalytnál a *dosis toleratát már milligrammokkal is túllehetett lépni, anélkül, hogy heveny shock tünetek felléptek volna.* Az injectio után az állatok csakhamar elég virgoncan mozognak s csak a másodlagosan, órák múlva kifejlődő, a dosis toleratának kisebbfokú túllépése („dosis letalis minima“) esetén csak másnap, harmadnap jelentkező mérgezés közben pusztulnak el. Az eparseno és az arsalyt esetében a dosis toleratának kétszeresét is

belehetett adni anélkül, hogy az acut shock mutatkozott volna; az injectio után közvetlenül az állatok a normalisakhoz hasonlóan viselkedtek.

Nem volt nehéz észrevennünk, hogy ezek a különbségek az acut mérgező hatás tekintetében azokat a különbségeket tükrözik vissza, amelyeket az egyes derivatumoknak a vérpályában való viselkedésében szövettanilag megállapítottunk. A salvarsandichlorhydrat és az ezüstsalvarian, amelyek leginkább hajlamosak heveny shock-ot okozni, a legdúsabban képeznek praecipitátumot a vérben. Utánuk következnek úgy a heveny shock hatás, mint a humoralis praecipitatio mértéke tekintetében az alkalizált salvarian és a neoezüstsalvarian. Mind ezen derivatumok intravenás injectiója után gazdagon találtunk embolusokat a hajszálerekben és arsenobenzol szemcséket a reticuloendothelialis sejtekben. A neosalvarian már sokkal kevésbé hajlamos embolusok képzésére. Másfelől azok a derivatumok, amelyek acut shock-ot nem okoztak, éppen azok voltak, melyek vizsgálataink szerint a vérben jelentéktelenül, vagy egyáltalában nem praecipitálnak, azaz amelyeknek befecskendezése után csak néhány embolust, vagy egyet sem találtunk az erekben és eleinte, órák hosszáig, a reticuloendothelialis üresen találtuk.

Nézetünk szerint ezek a kísérletek bebizonyítják, hogy egénnél a typicus heveny arsenobenzol-shock oka az arsenobenzol praecipitatioja a vérben. Olyan derivatumok, melyek a vérben nem praecipitálnak, typicus heveny shock-ot nem okoznak, még rendkívüli nagy adagokban sem. Amely derivatumok praecipitálnak a vérben, a praecipitatio mértékével arányos készséggel, szabályszerűleg heveny „anaphylactoid” shock-ot okoznak.

Továbbmenőleg kísérletileg kimutattuk, hogy ha egy erősen praecipitáló és következőképp heveny shock okozására nagyon hajlamos derivatumnál a humoralis praecipitatiót az oldat megfelelő elkészítése útján meggátoljuk, a heveny shock is elmarad s halál subacute jön létre, ha egyáltalában létre jön.

2. Gelatina méregtelenítő hatása és ennek szövettanilag kimutatható oka.

Egerek farokvenájába befecskendeztük a salvarsan dinatriumsójának, illetőleg ezüstsalvarsannak toxicus adagait 5% gelatinával kevert oldatban. A gelatina, amint arról már előbb részletesen szólottunk, meggátolja ezen derivatumoknál a praecipitatumképződést az intravascularis injectio nyomán. Theoretikus felfogásunk értelmében ennél fogva az acut shock hatás el kell, hogy maradjon. Valóban azt tapasztaltuk, hogy az állatok a gelatinás oldatokat feltűnően jobban tűrték, a szokásos shock nem fejlődött ki, az állatok a injectio után virgoncok voltak. Eredményeink tehát egyeznek *Oliver* és *Yamada* észleleteivel, melyek a dinatriumsalvarsanra és nyúlakra vonatkoznak. Föl-tesszük, hogy a gelatina méregtelenítő hatása *Oliver* és *Yamada* kísérleteiben nyulaknál is azonos mechanizmuson alapul, mint az egereknél.

Nézetünk szerint ezek a kísérleteink kiegészítve Oliver és Yamada adataival, valószínűsíti az experimentum crucis értékével bírnak felfogásunk támogatására, amelynek értelmében legalább is a kis laboratóriumi állatoknál a heveny shock-ért az arsenobenzol humoralis praecipitatioját kell felelőssé tenni.

3. Cukrok méregtelenítő hatása és ennek szövettanilag kimutatható oka.

Az előttünk fekvő adathalmazból kétségtelenül megállapítható, hogy a *cukrok méregtelenítő hatása az arsenobenzolnál lényegében véve analog mechanizmuson alapul, mint a gelatinahatás.*

A cukrok kedvező hatását egyaránt észlelhetjük abban az esetben, ha a salvarsanok az intravenas injectio céljaira bizonyos cukroknak (hypertoniás) oldataiban oldatnak fel, vagy ha gyárilag előállított cukor-salvarsan vegyületek kerülnek alkalmazásra és ez a kedvező hatás mindenek előtt a heveny intolerantia jelenségek (anaphylactoid vagy shock-tünetek) elmaradásában nyilvánul.

Vizsgálataink az epársénoval, amely *Pomaret*³⁾ adatai szerint a dioxydiamino arsenobenzolnak egy glucosevál képezett vegyülete, szövettanilag kimutatták, hogy ez a vegyület a vérbe

fecskendezve abban momentan egyáltalában nem képez praecipitatumot ; amit felfogásunk szerint azzal kell magyarázni, hogy ez a derivatum nagyon ellenálló a legkülönbözőbb olyan behatásokkal szemben, amelyek más salvarsanderivatumnoknál szabad, momentán oldhatatlan arsenovegyület lehasítása folytán kicsapódást okoznak és ellenáll többek között éppen azoknak a kicsapó hatásoknak is, amelyeknek az arsenobenzolok a vérben vannak kitéve. Az imént előterjesztett egérkísérleteink tanúsága szerint pedig ilyen, a vérben nem praecipitáló vegyületek, nem okoznak heveny shock tüneteket. Ennélfogva az eparsénonál a heveny shock elmaradását, a dioxydiaminoarsenobenzol e cukor vegyületének alacsony toxicitását, szemben *ugyanazon törzsvegyület* alkalival, vagy savval képezett *sóinak* (dioxydiaminoarsenobenzol mono- és dinatrium, dichlorhydrat és monochlorhydrat) erős heveny mérgező hatásával, ennek a vegyületnek stabilitására kell visszavezetnünk, amely nem engedi meg, hogy a szabad dioxydiaminoarsenobenzol lehasadjon.

Véleményünk szerint ugyanezen körülményen fordul meg az arsenobenzol praeparatumok heveny mérgező hatásának csökkenése cukros oldatokban. Az kell itt szerepeljen, hogy a salvarsanoknak összeillő cukrokkal való keverése alkalmával új cukor-salvarsan vegyületek képződnek, amelyekből azután a vérben rohamosan és durva dispers állapotban nem hasad le szabad oldhatatlan arsenovegyület. Ilyen egyesülésnek a chemiai lehetősége adva van (irodalmat lásd *Schlossberger*,⁴⁾ 117. l.). *Kolle*⁵⁾ (lásd még : *Schlossberger*⁴⁾ 16. tábla) különböző cukrok méregtelenítő hatását különböző salvarsanoknál behatóan vizsgálta és az ő felfogása is az, hogy ilyenkor mint substitúensek, cukor radikálisok kapcsolódnak be az arsenobenzol moleculába, amelyek az amino csoportokkal lépnek összeköttetésbe. Az ő vizsgálatai különösen jól illusztrálják, hogy itt a fontos dolog nem a cukoroldatok physical hatása, mondjuk a viscositas fokozása útján: mert azt tapasztalta, hogy bizonyos cukrok oldatai egyes salvarsan derivatumnoknál méregtelenítő hatásúak, más derivatumnoknál ellenben nem, ismét más cukrok meg éppen ezeknél a salvarsanoknál hatásosak. Ugyanezen felfogás mellett szól *Busacca* adata, miszerint olyan cukrok, amelyeknek constitutioja egy keton-nak felel meg és nem egy aldehydnek, nem képesek méregteleníteni.

Magyarázatunk támogatására magunk nem is végeztünk kísérleteket, mert teljesen megelégszünk azokkal a kísérleti bizonyítékokkal, amelyeket *Kritschewsky* és *Awtonomow*⁶⁾-nak számunkra nagyon értékes közleményében találtunk.

Ezek a kísérletek nyulakon végeztek arsolannal, egy a német salvarsannak megfelelő orosz praeparatummal. Mindenik állat, amely kontrollképpen toxicus adag savanyú arsolant kapott fülvenájába dest. vízben, vagy konyhasó oldatban feloldva, másodpercek, vagy percek múlva kimúlt a shock tünetei közben; ellenben mindazok a nyulak, amelyek ugyanazon mennyiség savanyú arsolant kaptak, csak hogy 50%-os glycese oldatban, életben maradtak (legalább 10 napos megfigyelés), a legtöbbnél pathológiás jelenségek az injectio nyomán nem is mutatkoztak.

Azután megvizsgálták a szerzők különböző oldószerekben oldott arsolan és neoarsolan (a neosalvarsannak felel meg) viselkedését serummal szemben, in vitro. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy míg a savanyú arsolan az alkalizált arsolan és a novoarsolan physiologias konyhasóoldattal készített (controll) oldatai kémcsőben serummal összehozva erős praecipitációs gyűrűt képeztek, addig magas százalék glycoseval készült oldatok, különösen a két utóbbi arsenobenzol vegyület esetében, praecipitatumot nem képeztek serummal érintkezve.*) A szerzők felveszik, hogy ezekben az in vitro kísérletekben éppen azon különbség jut érzékelhető kifejezésre, amelyen alapul a glycese méregtelenítő hatása in vivo a vérpályában.

Ezeket a kísérleteket mi a következő képpen értelmezzük: ezekben a kísérletekben bebizonyítást nyert az, hogy a glycese-nak oldószerül való használata esetén is ugyanazon a körülményen alapul a tolerantia fokozódása, a heveny shock tünetek csökkenése, illetve elmaradása, mint az eparsénonál. Nevezetesen a glycese hozzáadás következtében az arsenobenzol oldatban marad a vérben, vagy amit ebben az esetben valószínűbbnek tartunk: nem rapid és durva, hanem lassított és finom praecipitatio következik be.

Azon magyarázat, amelyet maga *Kritschewsky* adott saját kísérleteit illetőleg, minket nem elégít ki. Szerinte a glycese

*) *Schlossberger* referatumban⁴⁾ is utalást találunk ezzel egybevágó adatokra, l. 137—138. lap.

méregtelenítő hatása a salvarsan praeparatumokra azon alapul, „dass Glykose eine schützende Rolle bezüglich der Kolloide des Organismus übernimmt und dadurch die Äusserung der physiko-chemischen Aktivität des Salvarsans oder Neosalvarsans verhindert. Dadurch ist das Salvarsan nicht mehr imstande, eine Veränderung des Dispersitätsgrades der Kolloide der Zellen und des Blutstromes hervorzurufen“. *Kritschewsky*^{8), 9)} (*Kritschewsky és Friede*^{7), 10)} „physico-chemiai activitás“ alatt azt érti, hogy a salvarsanoknak megvan az a tulajdonsága, hogy a vér és a sejtek colloidjainak dispersitását lefokozza és szerinte ez az oka a salvarsan shock-nak és a különböző ártalmaknak salvarsan injectio illetve infusio után. Szerinte azon kísérletei, amelyek azt mutatták, hogy elegendő mennyiségű glycose jelenlétében praecipitatum-gyűrű nem képződik, ha a keveréket serummal hozta össze, a glucose védőhatását a szervezet colloidjaira demonstrálják. Ennek következtében a salvarsan a serum kolloidjainak dispersitás-fokát nem tudja többé megváltoztatni. „Es ist völlig klar“, mondja a szerző, „dass Glykose bei der Einführung von Salvarsanpräparaten in den Blutstrom dieselbe schützende Rolle in bezug auf die Kolloide des Organismus übernimmt“.

Ezzel a felfogással szembe kell állítanunk saját felfogásunkat a vérben történő praecipitatiook természetére vonatkozólag, amelyet az előző részben részletesen indokoltunk és kísérletileg alátámasztottunk. *Éppen ellenkezőleg: nem arról van itt szó, hogy a salvarsan derivatumok valamely „physico-chemiai“ activitásnál fogva kicsapják a vérkolloidokat, hanem a vér praecipitálja a bele jutott salvarsant. A glycose nem azért hat kedvezően, mert a vérkolloidokat stabilisálja, hanem mert stabilisálja a salvarsant a vér kicsapó hatásával szemben.* *Kritschewsky* physico-chemiai activitás“-a teljesen határozatlan kifejezés, amelyet a kolloid-chemiai nem ismer. A salvarsan derivatumok humoralis viselkedését nem a vérkolloidokkal szemben való ilyen, vagy amolyan reactióképességük dönti el. Vizsgálataink az arsenobenzolok humoralis viselkedésének behatóbb ismeretére vezettek és abban a helyzetben vagyunk, hogy a határozatlan megjelöléseket határozott chemiai és physico-chemiai fogalmakkal helyettesíthetjük. Bizonyos salvarsan derivatumoknak erős praecipitatum képző tulajdonsága

magának az arsenobenzol moleculának a labilitásán alapul, amely azoknak chemiai constitutiójából érthető meg. Az ilyen derivatumokból az oldhatatlan arsenobenzol-componentens gyenge savi, vagy basikus természeténél fogva, másszóval a dissocia-tíós állandó alacsony értéke következtében, különböző behatá-sokra könnyen felszabadul s ez történik a vérben is. Más deri-vatumok — s ezek közé tartozik az eparséno is — stabil szer-kezettel bírnak s ennek következtében az előbbi derivatumoknál kicsapódást okozó behatásokkal szemben ellenállanak s a vér-ben oldott állapotban maradnak. Így áll a dolog pl. a dioxydia-minoarsenobenzol natrium sói, illetőleg eparsénonak nevezett cukorvegyülete esetében. Az eparséno oldata nem csapódik ki, ha azt a serum-sók oldatával, egy vagy több értékű ionokat tar-talmazó elektrolyt oldatokkal, hígított savakkal stb. hozzáuk-össze; míg ugyanekkor a natrium-só oldatok kicsapódnak. *Ugyanezen különbség* jut kifejezésre — véleményünk szerint — akkor is, midőn a vérbe jutva az előbbi vegyület ott oldatban marad, míg a másik momentan praecipitál. Kimutattuk, hogy az általunk *exact histologiai módszerrel kimutatott különbségek különböző arsenobenzol derivatumok humo-ralis viselkedésében elsősorban a derivatumoknak olyan eltérésén alapulnak, ami egy arsenobenzol-praecipitatum képződésében, illetőleg nem képződésében akkor is meg-nyilvánul, ha a vérkolloidok nincsenek jelen.* Ha pl. a salvarsan moleculába savradicalisokat kapcsolunk be (pl. di-oxydiaminoarsenobenzol-diamethansulfonsavas natrium), a hu-moralis praecipitatio és következésképp a heveny mérgező hatás nem azért csökken, mert a salvarsan elveszti „aktivitását“ a vérkolloidokkal szemben, hanem azért, mert a substitutio követ-keztében a savcharacter jelentékenyen fokozódik és stabil neu-tralis natrium vegyület keletkezik. *A salvarsan mérgező hatásá-nak csökkenése bizonyos substituensek bekapcsolása után, a cukorsalvarsan vegyületek, a cukrozott salvarsan oldatok és a gelatinás salvarsan oldatok csökkent heveny toxicitása — mind olyan dolgok, amelyek egymással legszorosabb vonatkozásban állanak és egységes magyarázatot igényelnek.*

Meglehet állapítani, hogy különböző cukorsalvarsan ve-gyületek olyan tulajdonságok tekintetében, melyek szerintünk a toxicitás szempontjából fontosak, nem jelentéktelen különbsé-

geket mutatnak. Így az Aubry és Dormoy által előállított diglucosidodioxydiaminoarsenobenzol hajlamos a hydrolyticus hasadásra: ez a vegyület, a rendelkezéseimre álló adatok szerint (Bauer és Benda¹¹) 405. l.), híg vizes oldatokban a dioxydiaminoarsenobenzol lehasadása folytán megzavarodik, glyucose oldat azonban már bomlás nélkül hígít. Lehetségesnek tartjuk, hogy ez az utóbbi körülmény szerepel abban is, hogy a salvarsanokat erősen concentrált cukor oldatokban kell befecskendezni, hogy a heveny shock hatás kívánt csökkenése létre jöjjön. Egészen jelentékeny mennyiségű cukor dobátik így be a vérkeringésbe. A Pomaret által előállított cukorsalvarsan praeparatum már egészen másképp viselkedik. Az eparséno oldat sokkal stabilabb, hígításkor nem hydrolisál. Ezzel a nagy stabilitással függ össze az eparséno nagy tolerabilitása, dacára a nagy arsentartalomnak, amely Pomaret adata szerint 40% volna. Az eparséno vegyi szerkezete, tudunkkal, nincsen ismertetve. Maga Pomaret, aki ezt a vegyületet előállította, ennek a vegyületnek aránylag csekély toxicitását arra vezeti vissza, hogy az eparsénoban a phenol csoportok „blockálva” vannak. Pomaret¹²) szerint ugyanis a phenol csoportokat kell felelőssé tenni a heveny mérgező tünetekért, mert a phenol csoportok a vérproteinekkel egy aminophenol-protein complexet képeznek, amely a vérben kicsapódik és ezáltal a humoralis egyensúly megzavarása és embolia következtében fellépnek a shock tünetei. Ez az elmélet nekünk teljesen önkényes hypothesisnek tűnik fel. A humoralis praecipitatumok képződésében egyáltalában nem játszik szerepet phenol csoportoknak fehérjékre gyakorolt coaguláló hatása, phenol csoportok és fehérjék között végbeemenő reactio. Az eparséno Pomaret¹³) szerint dioxydiaminoarsenobenzol-ból és glucóseból készül. Újabban mi is előállítottunk egy olyan praeparatumot, amely hasonló mértékben stabil, mint az eparséno: az oldatok vízzel erősen felhígítva nem zavarodnak meg, anorganicus serumban nem praecipitalnak, elektrolytokkal szemben ellenállók. Ilyen salvarsan oldatot dioxydiaminoarsenobenzol dichlorhydratból kiindulva, caramel segítségével állítottunk elő. Lehetségesnek látszik, hogy az oldat stabilitásában a caramelnak védőkolloid-szerű hatása játszik szerepet. Sajnos, az ilyen caramel-salvarsan oldatoknak biológiai vizsgálatát kívül álló okokból még nem végezhattük el.

*Oliver és Douglas*¹³⁾ szerint cukroknak a salvarsan oldatokhoz való hozzáadása azért méregtelenítő hatású, mert megszünteti az arsenobenzol oldatok agglutinaló hatását a vörös vértestekre és következésképp nem jön létre embolia. E nézetrel szemben ugyanazon kifogásokat emelhetjük, mint *Oliver és Yamada*-nak a gelatina méregtelenítő hatására vonatkozó felfogásával szemben.

4. Az administratio módja és a heveny mérgezési tünetek fellépése közötti sajátos összefüggések értelmezése a histochemiai leletek alapján.

Ha helyes az a felfogásunk, hogy a heveny shock tüneteket az arsenobenzolok praecipitatiojára kell visszavezetnünk, akkor világos, hogy a heveny tünetek kialakulásában megfelelő változások kell, hogy mutakozzanak abban az esetben, ha ennek a praecipitációnak a lefolyását és körülményeit változtatjuk, pl. ha bizonyos okok miatt a praecipitatum a vérben durvább vagy finomabb alakban lép fel, az időegység alatt kevesebb praecipitatum keletkezik a vérben, vagy pedig a praecipitatum eloszlása a testben megváltozik. Ebben a tekintetben felfogásunk teljes összhangban áll a kísérletek eredményeivel és az irodalomban felkutatható észleletekkel.

Salvarsan derivatumoknak intravascularis adagolása esetén feltűnő és sajátos összefüggések mutatkoznak az administratio módja és a heveny bántalmak fellépése között, amely első pillanatra érthetetlennek látszó összefüggéseket a szervezetbe juttatott arsenobenzolok praecipitatiojával kell kapcsolatba hoznunk.

A következőkben kifogjuk mutatni, hogy az administratio módjának változtatása azért van befolyással a heveny bántalmak alakulására, mert ilyenkor a praecipitatio lefolyása, a praecipitatum morfológiai sajátosságai, vagy pedig eloszlása az érrendszerben változást szenved. Kísérletileg igazolni fogjuk, hogy ezek a változások okozzák a változásokat a heveny mérgezési képben és ezen az alapon a kísérleti eredmények és észleletek egész complexumat könnyen és teljesen meglehet magyarázni.

a) *Az arsenobenzol oldat töménységének befolyása a he-*

veny ártalmak föllépésére. Nagyon sokan azon szerzők közül, akik arsenobenzolokkal kísérleteztek, megjegyezték, hogy az oldatok *concentratioja*, intravascularis injectio esetén, jelentékeny befolyással van a tolerantiára. Ugyanazon salvarsanmennyiség concentrált oldatban gyakrabban és súlyosabb shock tüneteket okoz. Az adatok legtöbbször salvarsan-dichlorhydrat oldatokra vonatkoznak, aminél ez a tünetmenny tényleg a leginkább kifejezett.

A legkínálkozóbb magyarázata ennek a tapasztalati ténynek az volna, hogy töményebb oldatok azért hatnak erősebben, mert az időegységben több arsenobenzol dobatik be a keringésbe. Tehát egyszerűen arról volna szó, mint annyi más, hatását a keringésben nyomban kifejtő szernél, mondjuk pl. az adrenalinnál, amely szerek, ha hirtelen nagy mennyiségbe jutnak a vérbe, viharos tüneteket okoznak.

Szövettani arsenobenzolvizsgálataink azonban azt mutaták ki, hogy ezuttal egy sokkal bonyolultabb jelenséggel állunk szemben. A tünetmennynek nem biochemiai és quantitativ, hanem physikai és részben qualitativ okai vannak.

Összehasonlító vizsgálataink során kiderült, hogy különböző derivatumoknál a concentratio befolyása különböző mértékben érvényesül és *vannak egyes olyan salvarsan praeparatumok is, amelyeknél a concentratio nem, vagy alig játszik szerepet a toxicitás szempontjából.* Ezen eltérések olyan szoros párhuzamosságot mutattak az illető derivatumoknak a szervezetben szövettanilag demonstrálható különböző viselkedésével, hogy határozottan kimondhatjuk: *a concentratio azoknak az arsenobenzoloknak a toxicitása szempontjából játszik fontos szerepet, amely derivatumok a vérpályában praecipitatumot képeznek s a concentratio befolyása annál kifejezettebb, minél erősebben praecipitáló derivatumról van szó.*

Alapkísérletünket oly módon variáltuk, hogy a különböző derivatumokat nem 1 cm³, hanem kevesebb vízben oldva injiciáltuk. Kitünt, hogy a concentratio fokozásával arányosan a heveny mérgező hatás legkifejezettebben a salvarsandichlorhydratnál, az ezüstsalvarsannál és az alkalizált salvarsannál fokozódik. Ellenben olyan készítményeket, amelyek a vérben momentán nem praecipitalnak, embolusokat nem képeznek és az injectio után a reticuloendothel nem töltik meg, igen tömény ol-

datban (0.3—0.1 cm³) is beadhattunk anélkül, hogy akut mérgezési jelenségek, vagy éppen halálos shock mutatkozott volna.

Most ismertetni fogjuk egy olyan derivatum párral végzett kísérletünket, amely annál fontosabbnak látszik, mert *mindkét praeparatum ugyanazon vegyületnek*: a dioxydiaminoarsenobenzolnak a származéka, csak az oldalláncokban van eltérés: egyik a basis dichlorhydratja, a másik annak glycoseval képezett vegyülete. Figyelemre méltó az arsen tartalom viszonya is: salvarsan = 31.5% As, eparseno = 40% As.

Egér száma	Pro 20 gr. egér injiciáltatott		Injectio tartalma	T ü n e t e k	Leöve hány perc múlva?
	Arsenikalia	Oldószer (H ₂ O)			
1.	Salvarsan-dichlorhydrat 1 1500 gr.	1 cm ³	3'	Kisfoku dispnoe	2'
2.	Salvarsan-dichlorhydrat 1 1500 gr.	0.1 cm ³	1'	Heves shock, 1' múlva †, a szív még tovább ver.	
3.	Eparseno 1 250 gr.	1 cm ³	2'	Jól tűrte	15'
4.	Eparseno 1 250 gr.	0.1 cm ³	1'	Jól tűrte	15'

Ezeknek a kísérleti állatoknak histológiai leletei még továbbmenőleg megvilágítják a concentratio befolyásának okait.

Szövetteni lelet:

1. sz. egér: Viszonylag *finom* arsenobenzol flocculatio a szervezetben. A tüdő hajszálerei egyenletes elosztásban arsenobenzol embolusokkal vannak telve. A nagyobb tüdőarteria ágakban nagyobb fajta obturaló arsenobenzol rögök *nincsenek*. Az agy, a szív és az izmokban csak elvétve vannak finom arsenobenzol embolusok a hajszálerekben. A máj Kupffer-sejtjeiben *sok* arsenobenzol van felhalmozódva.

2. sz. egér: *Durva* arsenobenzol kicsapódás az erekben. A tüdő artériák *középnagy* és *kisebb* ágai is arsenobenzol-embolusokkal vannak eldugaszolva. Igen sok hajszáleres embolus a tüdőben, egyenetlen elosztásban. Az agyban, szívben, izmokban, a bőr felületes hajszálereiben stb., stb., nagyszámú embolus. Helyenkint a nagy vérkörben is képződtek durva arsenobenzol conglomeratumok, melyek nagyobb értörzsek lumenében láthatók. A máj reticuloendothelje *üres*, eltekintve egészen kevés arsenobenzol rögötől.

A két lelet összehasonlítása alapján megállapíthatjuk, hogy a *hígabb* savanyú salvarsan oldat a vérrel elkeveredve viszonylag finom praecipitatumot alkotott. A praecipitatum egy jelentékeny fractioja olyan finom mikro- és ultramikroszkopikus részecskékből állott, hogy hajszálerek lumenében nem akadt fenn és eljuthatott a májba is. Itt azután a reticuloendothelialis sejtek felhalmozták az arsenobenzolt. A durvább flocculusokból álló fractio majdnem quantitative a tüdő hajszálereiben akadt fenn. Ellenben a *tömény* salvarsan oldat esetében az arsenobenzol a vérben durva rögök alakjában csapódott ki. A durva praecipitatumból semmi se tudott átjutni a hajszálerek által képezett akadályon, hogy a májreticuloendotheljében hálmozásra kerülhetett volna. A flocculatio a jelentékeny concentratio s e mellett az aránylag gyors injectio miatt, valószínűleg még a nagy vérkörben is folytatódott. Az embolusok sokaságát a nagyvérkörben e mellett még az is okozhatta, hogy a tüdőben rapid emelkedő nyomás sok embolust lökött tovább a bal szívbe. A letalis shock histologiailag kimutatható ok: a sokkal robustusabb és kiterjedtebb embolisalódás miatt kellett, hogy a 2. sz. egérnél bekövetkezzék. Különös jelentőségét lehet sejteni annak, hogy ennél a shock halállal elpusztult állatnál az *agy* hajszálereiben gazdag embolia jött létre.

3. és 4. sz. egér: Sehol az egész testben *nem* találhatók arsenobenzol embolusok a hajszálerekben. A máj reticuloendothelje *üres*.

Ezekből a vizsgálatainkból azt az összesített következtetést vonjuk le, hogy a *concentratio* növelése *nem* azért fokozza a *heveny mérgező hatást*, mert az *időegységben* több arsenobenzol jut a *vérkeringésbe*, hanem azért, mert az *időegységben* több arsenobenzol praecipitatum képződik a vérben, továbbá a *képződött praecipitatum* durvább, mint a *hígabb oldatoknál*. Ha egyszer egy praeparatum a vérben jelentékeny mértékben nem praecipitál, akkor hiába jut az időegységben több arsenobenzol

a vérbe, a mérgező hatás kifejezett fokozódása mégsem fog mutatkozni.

b) *A befecskendés sebességének befolyása a heveny mérgezési tünetekre.* Az arsenobenzol oldatok töménységének most tárgyalt befolyásával szoros vonatkozásban áll az az ismert tény, hogy bizonyos salvarsanoknál gyakrabban, illetőleg súlyosabb alakban lépnek fel intravascularis alkalmazás esetén heveny shock tünetek, ha az injectio sebesebben végeztetik.

Vizsgálataink kimutatták, hogy az injectio sebessége azoknál a derivatumoknál fokozza feltűnő mértékben a heveny mérgező hatást, amely derivatumoknál a concentratio növelésének is kifejezetten megvan ez a hatása, azaz azon arsenobenzol derivatumoknál, melyek a vérben sok praecipitatumot képeznek. Egérkísérleteinkben leginkább a salvarsandichlorhydratnál, az ezüstsalvarsannál és az alkalizált salvarsannál észleltük azt, hogy ha az injectio sebességét fokoztuk, az acut shock tünetek hamarabb és a leghevesebb formában jelentkeztek. Ellenben pl. az eparsénót gyors befecskendezés esetén is jól tűrték az állatok, még ha koncentrált oldatot vettünk is. *A vérben erősen praecipitáló derivatumoknál, annál feltűnőbb volt az injectio sebességének befolyása, minél töményebb oldatot adtunk.*

Ezek a kísérleti adatok bizonyítják, hogy az injectio sebességének fokozása sem azért vezet viharosabb heveny tünetekhez arsenobenzolok intravascularis befecskendezésénél, mint pl. adrenalin oldatnál, ugyanézen esetben. *Nem azért fokozódik a heveny intolerantia-tünetek, mert az időegységben a szerből több jut be a vérkeringésbe, hanem azért, mert bizonyos arsenobenzolok a vérben praecipitálnak s az ilyeneknél, ha az injectio sebesebb, az időegységben több praecipitatum keletkezik a vérben.*

5. Mások kísérleti vizsgálati eredményeinek értelmezése histochemiai vizsgálataink alapján.

A következőkben néhány példát fogunk felsorolni arra vonatkozólag, hogy az irodalomban elszórt megfigyelések arsenobenzolok toxicus sajátságait illetően, — különösen egy nagy csoportja az észleleteknek, amely amerikai szerzőktől származik, — milyen kitűnő összhangban állanak kifejtett elméleti té-

teleinkkel. Birtokában azon ismereteknek, amelyeket arsenobenzolok mikrotechnikai kimutatására szolgáló módszerünknek köszönhetünk; ha pl. szemügyre vesszük azokat az érdekes észleleteket, amelyekről egy áttekinthető csoportosításban *Collier*¹⁴⁾ referál, azonnal világosakká lesznek előttünk azok az okok és összefüggések, amelyek e megfigyelések mögött rejtőznek és könnyű lesz megadnunk egységes és plausibilis magyarázatát a különös jelenségeknek.

*Roth*¹⁵⁾ nagyszámú patkánykísérletekkel a következőket állapította meg: A salvarsan (az adatok az Amerikában előállított arsphenaminera vonatkoznak) savanyú oldatban 2—4-szer mérgezőbb, mint jól alkalizált oldatban. — Ennek az oka, amint azt vizsgálataink bizonyítják, az, hogy a salvarsandichlorhydrat sokkal erősebben praecipitál a vérben, mint az alkalizált salvarsan. Továbbá megállapította, hogy a savanyú oldat magas hígításban kevésbé ártalmas, mint töményebben. — E körülmény okait az imént histologiailag demonstráltuk. Patkányokon és tengeri malacokon kimutatta *Roth*,¹⁵⁾ hogy ez a tünemény alkalizált salvarsannál is megvan: 0.5%-os alkalizált salvarsanoldatot az állatok jobban tűrték, mint ugyanazon mennyiséget 2%-os hígításban. — Szerintünk ennek az oka az, hogy ha kisebb mértékben is, de az alkalizált salvarsan oldatok is praecipitálnak a vérben s ennél fogva a concentratio hatásának, ami a humoralis praecipitációval kapcsolatos, itt is jelentkeznie kell. Ezzel szemben a neosalvarsannál (neorsphenamine) a concentratio különbségeknél nincsen ekkora jelentősége, minél fogva *Schamberg* azt az ajánlatot teszi, hogy a praxisban a neosalvarsan 5 cm³ vízben oldassék (idézv *Collier* nyomán). — Azon különbség, amely itt a salvarsan és a neosalvarsan között megállapítást nyert, szerintünk abból érthető meg, hogy a formaldehydsulfoxylsavval substitult salvarsan, szemben a salvarsannal, azon arsenobenzolok közé tartozik, melyek csekély mértékben hajlamosak arra, hogy a vérben praecipitáljanak. *Lake*¹⁶⁾ azt találta, hogy tizenkét patkány közül, melyek mindegyike 2%-os oldatban 60 mgr. salvarsant kapott (a vena saphenába) lassú injectioval (0.5 cm³ 1' alatt), csak két állat döglött meg; míg másik tizenkettő közül, melyek szintén ugyan ezen mennyiséget kapták, de sebesen injiciálva (1 cm³ 1' alatt), kilenc döglött meg. *Roth*¹⁵⁾ szerint ilyen kísérleteknél sebes be-

fecskendezés esetén a túlélő állatok sokkal lassabban szedik össze magukat az injectio után, mint azok, amelyek a dosist lassú injectióval kapták. — Az injectio sebességének itt constánt befolyása szerintünk ennek a vegyületnek humoralis praecipitatioján alapul és kifogjuk mutatni, hogy ezek a jellemző jelenségek egészen általánosan mindig jelentkezni szoktak, valahányszor durva dispersitású suspensio, vagy olyan folyadék injiciáltatik a vérbe, amely ott praecipitatumot képez.

Roth¹⁵⁾, ¹⁷⁾, ¹⁸⁾ szerint *a salvarsan és a neosalvarsan között nagy biológiai különbség van*. A nagyarányokban végrehajtott toxicitás-vizsgálatok azt mutatták, hogy a próba-adag (mely kevéssel kisebb a legkisebb halálos adagnál) beadása után az állatok (patkányok) egészen elütően viselkednek a neosalvarsannál, mint a salvarsannál. Salvarsan esetében azok közül a példányok közül, amelyek a kéthetes megfigyelési idő alatt elpusztulnak, mintegy 80%-a az elpusztultaknak az első 24 órára esik. Az elpusztulások száma *az első 48 órában* az összes halálozások 90%-ának felel meg. Neosalvarsan után ellenben csak kevés állat pusztul el az első napon, a többsége az elpusztultaknak *három nappal az injectio után* hull el. (Lake¹⁶⁾ szerint a salvarsan után az összes halálozások megoszlása a következő: az 1. órában meghal 31·38%, az első 24 órán belül 54·4%, a második napon belül 4%, a 3.—15. napig 11·08%). A salvarsan próbadosisa után az állatok kifejezetten „betegek“, neosalvarsan után ellenben nincsenek azonnal felismerhető tünetek. A boncolás adatai szerint a salvarsan következtében elhalt állatoknál erős tüdőéltérések dominálnak, míg a vese elváltozások háttérbe szorulnak; megfordítva áll a dolog a neosalvarsannál, ahol a képet degeneratív vese elváltozások uralják.

Mi most abban a helyzetben vagyunk, hogy ezeket az adatokat histológiai leleteink alapján teljesen megtudjuk magyarázni. Az észlelt különbségek oka abban rejlik, hogy míg a salvarsan egy *a vérben erősen praecipitáló* vegyület, a neosalvarsan (illetőleg a megfelelő külföldi praeparatumok) *kevésbé hajlamos humoralis praecipitatum képzésére*. Már most mi lesz ennek a következménye a toxicitas szempontjából? Az acut toxicitas a praecipitativitástól függ. Ennélfogva a salvarsannál előtérbe fognak lépni a heveny hatások, az ismert heveny shock, ellenben a neosalvarsannál a heveny hatások háttérbe szorulnak épp

úgy, mint systhetikus vizsgálataink tanúsága szerint több más olyan salvarsanderivatumnál is, melyek a vérben alig, vagy egyáltalán nem praecipitálnak. Az ilyen derivatumoknál, amint láttuk, a heveny shock hatás kevésbé kifejezett, vagy egészen hiányzik. Megfelelőleg ezeknek a viszonyoknak: a patkányok a salvarsan után „betegeknek“ mutatkoztak és nagyrészt az első óra, illetve az első nap folyamán pusztultak el, mert ennél a derivatumnál a toxicitást a humoralis praecipitatio dominálja, ez pedig egy olyan toxicus tényező, melynek punctum maximuma közvetlenül az injectio utáni időre esik, amikor a praecipitatio a vérben rohamosan lezajlik s az embolusok kiképződnek. A halál oka peracut, vagy többé-kevésbé elhúzódó arsenobenzol shock a praecipitatio hatása alatt. Ennek megfelelőleg mutatkoznak a kórbonctani képben az erős tüdőeltérések, mint egészen általánosan mindig, valahányszor befecskendezett oldhatatlan durva dispersitású anyag, vagy valamely a vérben kiváló praecipitatum okozza a halált (v. ö. *Lumière*¹⁹⁾ 174—181. lap). Későbbi stadiumokban a tüdőben elváltozásokat okozhat minden valószínűség szerint a hajszálerekben fennakadt hatalmas mennyiségű arsenobenzol localis szövétbántalmazó hatása is. A neosalvarsannál ez az elváltozás hiányzik, mert a praecipitatio alárendelt szerepet játszik és a tüdő nincs tele embolusokkal. Az olyan derivatumoknál, amelyek kevésbé, vagy nem praecipitálnak a vérben, a halál a dosis letalis minima körül járó adagoknál nemcsak a neosalvarsannál, de a sulfoxylsalvarsannál, a salvarsandimethansulfonsavas nátriumnál (sulfotreparsenan) az eparsénonál, vagy az arsalytnál is subacute következik be. A halál oka ebben az esetben kétségtelenül a salvarsanderivatumnak a szervezetben történő kémiai átalakulásaival, — aminek folyamán különösen arsinoxydok képződésére kell tekintettel lenni, — függ össze, továbbá mindezek a derivatumok viszonylag erősen igénybe veszik a vesét. Különösen a kanyarulatatos csatornácskák, amint azt arsenobenzol reactionk olyan jól mutatja, telve vannak finom arsenobenzol reactiot adó szemcsékkel és túladagolás esetén éppen ezeken a tubulus-szakaszokon látunk kifejlődni degeneratív elváltozásokat. Teljesen belátható, hogy ilyen toxicus tényezők lassanként progrediálva fejtik ki hatásukat s ennél fogva érthető, hogy neosalvarsan injectioja

után közvetlenül még nem mutatkoztak a mérgezés jelei az állatokon és a halálozás maximuma napokkal az injectio után volt.

A következőkben Schlossberger⁴⁾ kitűnő referatumból idézni fogjuk a kísérleti észleleteknek egy nagy csoportját, amelyeknek arsenobenzol módszerünkkel végzett szövettani vizsgálataink meghozták a definitív magyarázatát.

„Einen besonders starkan Einfluss hat die Salvarsankonzentration und die Geschwindigkeit der Einspritzung auf die Verträglichkeit des Präparates, wenn dieses als Mono- oder Dichlorhydrat intravenös dem Organismus zugeführt wird. Auf der ungenügenden Beachtung dieser beiden Punkte beruht offenbar, wie *Duhot, Spiethoff, v. Notthafft, Joseph, Auer, Miedreich, Mac Kee* und vor allem *Fleig* in ausgedehnten experimentellen Studien nachgewiesen haben, wenigstens zum Teil die von verschiedenen Autoren (*Alt, Schwartz und Flemming, I. und L. Camus, Hering, Meissner, Kochmann, Luithlen*; siehe auch *Bernheim, Schamberg*) auf Grund von Tierversuchen aufgestellte, nur bedingt richtige Behauptung, dass das gelöste Dichlorhydrat des Salvarsans ganz allgemein eine stärkere Toxizität aufweise, als eine entsprechende Menge des Mono- oder Dinatriumsalzes. Diese Angabe trifft nach den Untersuchungen von *Joseph, Auer, Miedreich, Fleig, Schamberg, Kolmer und Raiziss* an Kaninchen und Ratten nur insofern zu, soweit verhältnismässig stärker konzentrierte (0.5%- bis 5%-ige) Lösungen benutzt werden: Bei Verwendung stark verdünnter Lösungen des Di- oder Monochlorhydrates (0.6 : 400 cm³ 0.6- bis 0.9%-iger Kochsalzlösung) ist deren Giftigkeit nach den Versuchen *Fleigs* nicht grösser als diejenige entsprechender Lösungen des Mono- oder Dinatriumsalzes. Selbst durch einen geringen Säurezusatz (0.1 bis 0.2^{0/100} HCl) zu derart schwach konzentrierten Lösungen des Dichlorhydrates soll nach den Angaben dieses Autors die Verträglichkeit des Präparates für den Kaninchenorganismus keine Verminderung erfahren“. (161—162. l.)

A salvarsan chlorhydratai és natriumsói között ezekben a kísérletekben kifejezésre jutott különbséget a humoralis praecipitációra való különböző készség okozza, amit szövettanilag demonstráltunk. A chlorhydrat oldatok jelentékenyen több és durvább praecipitatumot képeznek a vérben, mint a megfelelő concentratioju alkalizált oldatok. A praecipitatio azonban, amint azt szövettanilag igazoltuk, függ a concentratiótól. Erősen concentrált chlorhydrat oldatok complett tüdőembolia útján azonnali halálhoz vezetnek. Valamivel hígabb oldatok esetén finomabb salvarsanrögök képződnek a vérben, amelyek a finomabb ereket és a hajszálereket dugaszolják el és ezáltal a jellemző shock tünetek közben halált okozhatnak. A praecipitációra való

erős hajlam jelentékenyen leszállítja a savanyú salvarsan oldatok tolerabilitását. Ám ez a toxicus tényező a hígítás fokozása kapcsán hova-tovább veszít jelentőségéből. Igen nagy hígítás mellett aztán olyan finom elosztásban keletkezik a praecipitatum a keringő vérben, hogy a praecipitatum túlnyomó része keresztül bújva a hajszálerek képezte akadályon a reticuloendothelbe fog bejutni és nem akad fenn az érrendszerben. Ilyen nagy hígítások mellett tehát az embolus képződés foka a jelentéktelenig süllyed és a praecipitatio mint heveny toxicus tényező eliminálódik. Ámde éppen a praecipitációban rejlik az oka a savanyú és az alkalicizált salvarsan oldatok eltérő tolerabilitásának s így ha a hígítás elér bizonyos határértéket, a különbség a toxicitás szempontjából el kell hogy enyvésszen.

„ . . . Im Gegenteil hat es sich gezeigt, dass bei Verwendung des Dinatriumsalzes die durch das Arsenobenzol bedingte Blutdrucksenkung wesentlich geringer ist, durch einen geringen Überschuss von Alkali unter Umständen sogar vollkommen kompensiert, die Gefahr akuter Schädigungen dementsprechend erheblich verringert werden kann (*Kionka, Luithlen, Danysz, Schamberg, Kolmer und Raiziss, Schamberg, Mc Coy, Roth, Stokes, Ferranini, Weiss und Corson, Lake, Jeanseme und Pomaret*). So wies z. B. *Danysz* durch vergleichende Toxizitätsprüfungen am Kaninchen nach, dass da Mononatriumsalz des von ihm dargestellten Luargois mehr als doppelt so giftig ist als das Dinatriumsalz und dass dieses durch weiteren Alkalizusatz (0.5 Mol. Natriumhydroxyd auf 1 Mol. Luargol) noch mehr entgiftet werden kann. Ähnliche Resultate erzielten *Schamberg, Kolmer und Raiziss* sowie *Lake* mit Salvarsan; sie konnten an Ratten feststellen, dass durch einen geringen Alkaliüberschuss zu den Salvarsanlösungen (1.25 cm³ Normalnatronlauge auf 0.1 gr. Salvarsandichlorhydrat) die Toxizität des Arsenobenzols in Vergleich mit dem Mono- oder Dinatriumsalz um etwa 10% herabgesetzt und dass insbesondere die Zahl der akut tödlichen Vergiftungen relativ vermindert wird. Bei stärkerem Alkaliüberschuss (1.5 bis 3 cm³ Normalnatronlauge auf 0.1 gr. Salvarsandichlorhydrat) war dagegen wiederum eine Verminderung der Verträglichkeit festzustellen (*Schamberg, Kolmer und Raiziss*)“ (*Schlossberger*⁴⁾ 163. l.)

Ezekhez az adatokhoz a következő kommentárt fűzzük: Az a körülmény, hogy az alkali méregtelenítő hatása éppen különösen a heveny halálos mérgezésre vonatkozik, már elárulja, hogy ez a dolog is a humoralis praecipitációval függ össze. A vérben képződő arsenobenzol praecipitatum alkaliban oldódik. *Az alkali méregtelenítő hatásánál nyilvánvalóan arról van szó, hogy a fecskendőben nemcsak az az anyag van jelen, amely a vérben praecipitatumot képez, hanem egyidejűleg a peptisáló-*

szer is, amely a praecipitatumot oldani képes és a salvarsan-praecipitationnak ellene dolgozik. Ha a salvarsanoldathoz több alkali adatik hozzá, mint amennyi az oldódáshoz, azaz a mononatriumsó képződéséhez szükséges, vagy éppen hyperalkalizált oldat fecskendeztetik a vérbe, gyengébb, lassúbb és finomabb formában kell, hogy fellépjen a praecipitatio a vérben, amivel vele jár a toxicitás csökkenése. Megfelelő dolgot tapasztalhatunk, ha a salvarsan oldatokat anorganicus serummal (1%-os „normosal“) hozzuk össze. Bizonyos keverési aránynál a mononatriumsó oldat gyorsan és durván kicsapódik, a dinatriumsónál a kicsapódás lassúbb és finomabb, míg a hyperalkalizált oldattal készült keverék átlátszó marad, vagy csak enyhén megzavaródik.

Visszatekintve a fentebb tárgyaltakra, leszegezhetjük, hogy a toxicitas szempontjából mutatkozó eltérések a salvarsannak dichlorhydrat, monochlorhydrat, mononatriumsó, dinatriumsó alakjában, vagy hyperalkalizált oldatban való alkalmazásánál a humoralis praecipitatio különbözőségén alapulnak. Ez egy fontos analyticus tény. Ha valamely jelenségnél azt látjuk, hogy az a salvarsannak különböző oldásmódjaitól feletlenül mértékben függ, a legnagyobb mértékben valószínűnek vehetjük, hogy az a jelenség a salvarsannak a szervezetben való praecipitatiojával függ össze. Ennek a vezérelni jó hasznát fogjuk venni az emberi heveny salvarsan ártalmak okainak kutatásánál.

Tetszetős összhangot állapíthatunk meg a kísérleti tények és theoriank között, ha szemügyre vesszük *Jackson és Raap*²⁰⁾ érdekes kísérleteit (idézve *Schlossberger* után); lásd még idevonatkozólag *Jackson és Smith*²¹⁾ (idézve *Collier* nyomán). *Jackson és Smith* szerint kutyánál a salvarsan erősen hígított alkalizált oldatban therapias dosisoknak megfelelő adagban nem okoz feltűnőbb zavarokat. Túlságos gyors injectio vagy concentráltabb oldatok esetében már mutatkoznak toxicus jelenségek. Ezek főleg szívдилатatio, vérnyomás emelkedés a rüdökeringésben, vérnyomás sülyedés a nagy vérkörben. Erősen toxicus adagok után a nyomás emelkedés a tüdőben, akár 100%-ot, a testkeringésben 25—56%-ot vagy még annál többet is tehet ki. Már most továbbmenőleg *Jackson és Raap* megállapították, hogy a vérnyomásnak ez az emelkedése a tüdőarteriakban intra-

arterialis injectio után (arteria femoralis) kisebb fokú, ha pedig az injectio a vena portaeba eszközöltetik, ezek a vérnyomás zavarok majdnem egészen, vagy egészen hiányoznak.

Jackson és Smith szerint a tüdőjelenségek részint az alkal-
escentia, részint kiszámíthatatlan tényezők rovására írandó. Véleményük szerint e mellett: „es ist nicht völlig von der Hand zu weisen, dass kleinste Emboli hier eine grosse Rolle spielen“ (*Collier*¹⁴) után).

Részünkről ezekhez a kísérletekhez a következő magya-
rázatot fűzzük: az alkaliescentia ezeknek a zavaroknak az oko-
zásában nem szerepel. A tüneteket az alkalizált salvarsannak a vérben való praecipitatiojára kell visszavezetni. Ez kitűnik ab-
ból is, hogy a vérnyomászavarok az injectio sebességétől és a
salvarsan oldat concentratiojától függenek. Intravenás injectio
esetén a vénában folyó vérben arsenobenzol praecipitatum kép-
ződik. A praecipitatum először a vérárammal a tüdőbe sodor-
tatik, amely rosta módjára visszatartja a durvább flocculusok
túlnyomó részét és a tüdőhajsálerek embolusokkal telnek meg.
Hajsálteres emboliákra kerülhet még sor a nagy vérkörben, ne-
vezetesen az agyban is. A finomabb része a praecipitatumnak
finomabb annál, semhogy hajsálerekben fennakadhatna s ez a
részlet azután a reticuloendothelben halmozódik fel. A humora-
lis praecipitatumnak most leírt eloszlása esetén a praecipitatum
physical hatása következtében megjelennek a vérnyomászava-
rok: a nyomás emelkedés a tüdőkeringésben és az erek dilata-
tiojával kapcsolatos vérnyomás süllyedés a nagyvérkörben. A
gelatinázott salvarsan *Oliver és Yamada* és *saját* vizsgálataink
szerint ilyen brüsk vérnyomás zavart, ami éppen legfonto-
sabb tünete a heveny salvarsan mérgezésnek, nem okoz. Ez,
amint a mi vizsgálataink bizonyítják: azon alapul, hogy az ar-
senobenzol a vérben nem praecipitál. De nem idézik elő ezeket
a súlyos, heveny zavarokat aequivalens mennyiségei a salvarsan
basis bizonyos más derivatumainak sem (pl. eparséno) s ennek
az oka ismét az, amint azt szövettanilag is demonstráltuk, hogy
az ilyen derivatumok a vérben nem alkotnak praecipitatumot.
Tovább menve már most világos, hogy a praecipitatum elosz-
lása és localisatioja a szervezetben és következésképpen a he-
veny mérgezési kép is módosulni fog, ha az injectiot a vérkerin-
gésnek különböző pontjain eszközöljük. Így intraarterialis in-

jectio esetén a flocculusok egy része fennakad a végtag hajszálereiben s ennél fogva nem juthat el a tüdőbe. A valódi toxicus agensnek: a salvarsan praecipitatumnak egy részét egy olyan érterület köti le, amelynek a gázcsere és a vérkeringés normális egyensúlyának fenntartása szempontjából nincsen jelentősége s ennél fogva a helyzet az, mintha a toxicus anyagból, azaz a salvarsanból csak kisebb mennyiség injiciáltatott volna. Még nagyobb különbséget kellett hogy okozzon a praecipitatum eloszlásában az, hogy a salvarsant a vena portaeba injiciálták. Ebben az esetben a salvarsannak először éppen egy hatalmas reticuloendothel szerven: a májon kell áthaladnia. Ebben az esetben a májcapillarisokban reticuloendothelialis sejtek mohón lekötik a salvarsan praecipitatumot, úgy hogy abból csak kevés juthat el a tüdőbe és azon túl. Véleményünk szerint *Jackson* és *Raap* kísérletében a salvarsan azért nem váltotta ki a portába eszközölt injectio esetén a heveny mérgezési tüneteket, mert a salvarsan praecipitatum túlnyomó része a máj reticuloendothel-jében halmozódott fel. Ennek a szükségszerűsége az adott körülmények között vizsgálataink által bebizonyítást nyert. A kísérletből kitűnik, hogy legalább is a kutyánál a salvarsanpraecipitatumnak a májban való felhalmozódása nem váltja ki a szokásos heveny shock-tüneteket.

Jackson és *Smith* és *Jackson* és *Raap* vizsgálatai számunkra igen becses adatok. Ezekben a kísérletekben bizonyítékokat tudunk felmutatni amellett, hogy a humoralis arsenobenzol-praecipitációnak egy nagyobb kísérleti állatnál: a kutyánál is ugyanolyan jelentősége van a heveny ártalmak pathogenesise szempontjából, mint egérnél vagy patkányoknál. Azok a heveny tünetek, amelyeket *Jackson és munkatársai* a kutyánál regisztráltak, nemcsak kutyánál, hanem egészen általánosan typicusak az intravenás salvarsan bevitel acut hatására. Széles kilátást nyitnak tehát abban az irányban, hogy *a heveny zavarokat arsenobenzolok intravenás adása esetén általában a mikroszkopos leletek alapján lehet megmagyarázni.*

IV. Az antianaphylaxiára emlékeztető tünetmények arsenobenzoloknál.

Feltűnő vonatkozások vannak mikroszkopos vizsgálataink eredményei és azon érdekes vizsgálatok adatai között, amelyek kimutatták, hogy arsenobenzolok alkalmazása esetében, bizonyos feltételek mellett, egy előre ment dosis a következő dosis mérgező erejét jelentékenyen csökkenteni képes. Ezt a védőhatást először *Danysz*²²⁾ (idézve *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold*²³⁾ után) constataulta nyulaknál néhány kísérletben és praktikus alkalmazásra is ajánlatot tett. Azután bővebben *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold*²³⁾ vizsgálatai adtak felvilágosítást a kérdésről. Az ő közleményük nyomán a klinikai praxisban is sikerrel próbálkoztak azzal, hogy előzetesen nyújtott kis dosissal a tolerantiát fokozzák.

Kolle, *Schlossberger* és *Leupold* nagyszámú kísérletben, melyeket egereken végeztek, kimutatták, hogy bizonyos salvarsan praeparatumok, intravenásan befecskendezve a toxicus adag $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{6}$ -ának megfelelő mennyiségben, az állatot megvédik a homolog, vagy bizonyos más derivatumok 24 órával később, intravenásan adott, absolut halálos adagával szemben. Vizsgálataira kerültek: az ezüstsalvarsan, salvarsan alkalizálva, colloidalis salvarsanbasis (dialysis útján előállítva), neosalvarsan, „salvarsan-natrium“ és sulfoxylsalvarsan; továbbá kölcsönös védőhatások szempontjából megvizsgáltak még néhány más kolloidot és crystalloid vegyületet is.

Saját vizsgálataink szempontjából ezekben a kísérletekben azonnal szembe ötlenek azok a differentiák, melyek az egyes derivatumoknál a védőhatás tekintetében mutatkoztak. A leg-erősebb védőhatást a homolog, vagy más derivatumok halálos adagaival szemben, az ezüstsalvarsan fejtette ki; utána következtek a védőhatás ereje tekintetében a salvarsan és a colloidalis salvarsan basis; a neosalvarsan védőhatása már kevesebb volt, míg végül a salvarsannatrium s még inkább a sulfoxylsalvarsan csak jelentéktelen védőhatást gyakoroltak. Ugyanezen sorrend adódik ki a kísérletekből arra vonatkozólag, hogy egy bizonyos salvarsanderivatumnak absolut halálos adagával szemben ugyanazon derivatumnak, vagy más derivatumoknak előrement kis adagai milyen mértékben képesek védelmet gyakorolni. Azaz

a sorrend a védhetőség szempontjából ugyanaz, mint a sorrend a védőerő szempontjából. Tehát pl. az erős védőhatású ezüstsalvarsannak halálos adagával szemben hatásos védelmet nyújt ezüstsalvarsannak, vagy salvarsannak előrement kis adaga; ellenben pl. sulfoxylsalvarsannak halálos adagával szemben sulfoxylsalvarsannak, sőt ezüstsalvarsannak, vagy salvarsannak előrement injectioja sem nyújt hatásos védelmet.

Ha ezeket az adatokat összevetjük a különböző salvarsan-derivatumoknak az egér vérében való különböző viselkedésére vonatkozó mikroszkopiai adatainkkal, feltűnő párhuzamosságot kell constataálnunk. Nevezetesen a védelem tüneténye olyan sorrendet mutat, mint amilyen sorrendet a humoralis praecipitatio szempontjából állítottunk fel a szövettani arsenobenzol képek alapján. Az ezüstsalvarsan, amelynél a védelem tüneténye a legkifejezettebb, kitűnik a humoralis praecipitatio intensitásával. A salvarsan valamivel kevésbé praecipitál. A neosalvarsan átmenetet képez a nem praecipitáló származékokhoz. *Párhuzamosan látjuk csökkenni a védelem erősségét* is. Azon praeparatum, amelynél a védelem bizonytalan, nevezetesen a sulfoxylsalvarsan, a vérben rendszerint nem képez praecipitatumot.

Kolloidalis salvarsan basist és salvarsannatriumot még nem volt alkalmunk vizsgálni, de minden okunk megvan feltételezni, hogy a parallelismus a védelem és a humoralis praecipitatum képződés foka között ezeknél a készítményeknél is áll. *Kolle*-ék kolloidalis salvarsan készítményének magas toxicitásából majdnem bizonyossággal következtethetjük, hogy ez a praeparatum az egér vérében erősen praecipitált. Másfelől éppen így majdnem bizonyos, hogy a salvarsannatrium, mint dinatriumsó és mint cukortartalmú készítmény, nem praecipitál olyan hevesen, vagy olyan mértékben a vérben, mint a salvarsan.

E párhuzamosságok láttára felmerül az a kérdés, hogy vajjon nem a salvarsanoknak a testben való praecipitatiojával függ-e össze a védelem tüneténye is?

Az a körülmény, hogy egyik derivatum pl. az ezüstsalvarsan mérgező hatásával szemben hatásosak az előrement védőadagok, míg más derivatumok pl. sulfoxylsalvarsan mérgező hatásával szemben majdnem hatástalanok, bizonyítja, hogy ezen derivatumok mérgező mechanizmusa között jelentékeny el-

térés kell, hogy legyen s a védelem tüneténye ezzel függ össze. *A mi vizsgálataink kimutatták, hogy a különböző-arsenobenzol származékok között a méreghatás és a méregtelenítés lehetőségének szempontjából, tényleg jelentékeny eltérések vannak, amelyek megnyilvánulnak a heveny shock hatás, az injectio sebessége és injiciált oldat concentratiojának befolyása tekintetében is és a humorális praecipitatio különbségére vezetendők vissza. Az említett két salvarsan derivatum ezen eltérések szempontjából éppen két extrem példa. Mindezek alapján eleve valószínűnek látszik, hogy a védelem tünetényénél is ugyanezen okból mutatkoznak az eltérések.*

Fel lehetne hozni azt az ellenvetést, hogy ezek a párhuzamosságok véletlenek és az okozati összefüggést misem bizonyítja. Erre a leghatározottabban nem-mel kell felelnünk és hivatkozunk arra, hogy a kutatásnak más területein végzett vizsgálatok arra az eredményre vezettek, hogy legkülönbözőbb finoman elosztott, vagy praecipitáló anyagok a vérkeringésbe jutatva védelmet gyakorolnak a homolog, vagy a többi ilyen anyag mérgező hatásával szemben, amely shock-okban nyilvánul meg. Ezen tények alapján bizonyos arsenobenzol derivatumoknál, miután vizsgálataink kimutatták, hogy azok a vérben praecipitatumot képeznek és ezáltal okoznak shock tüneteket, illetőleg shock halált, általános törvényszerűség értelmében egyenesen várható az, hogy védelmi tünetények itt is jelentkezzenek és mikor histológiai leleteinkből azt látjuk, hogy a védelmi tünetények éppen azoknál a derivatumoknál mutatkoznak legkifejezettebben, amelyek a leginkább praecipitálnak és bizonytalanok ott, ahol nincs praecipitatio a vérben: *jogunk varr nekünk a leghatározottabban kimondani, hogy a Kolle, Schlossberger és Leupold által észlelt védelmi tünetény a salvarsan derivatumok humorális praecipitatiojának a functioja és mint ilyen, analog azon védelmi tüneténnyel, amely nagyon sok más anyagnál észlelhető azonos physikai fellelételek mellett, azaz, ha durva dispersitasu suspensio állapotában jutnak be a circulatióba, vagy válnak ott ki.*

Ezzel az arsenobenzoloknál észlelt védelmi tünetény mi-volta felderítettett, annyiban, hogy azt egy egyetemes biológiai törvényszerűség körébe utaltuk, továbbá megmagyarázhatjuk a védőhatások fokozati különbségeit a különböző deriva-

rumoknál és a humoralis viselkedés ismerete alapján következtetést vonhatunk egy bizonyos készítmény viselkedésére a védőhatás szempontjából.

Kolle és munkatársainak még nem állottak rendelkezésére konkrét adatok salvarsanderivatumnak az egerek testében való viselkedésére vonatkozólag, amilyeneket a mi arsenobenzol képeink szolgáltatnak és a humoralis praecipitatio összefüggései a mérgezés és a méregtelenítés tünetényeivel nem állhattak előttük világosan. Azt a kérdést, hogy tulajdonképpen mire kell visszavezetni a védelem tünetényét, nyíltan hagyják. A következtetésben addig jutnak, hogy bár a megállapított védőhatás emlékeztet a valódi antianaphylaxiára, ebben az esetben nincs szó a fehérje anaphylaxia értelmében vett immun-reactionról, hanem a tünetények oka valószínűleg physico-chemiai tényezőkben rejlik. Úgy gondolják, hogy talán kolloidalis folyamatokról van szó és megváltozott duzzadási és ennélfogva megváltozott resorptios feltételekről a vér és a nyirok-érrendszerben. Mi mikroszkopikus vizsgálataink alapján megpróbáltuk egy lépéssel tovább haladni ezeknek a kísérleti eredményeknek a magyarázásában, igyekezvén kimutatni, hogy *a védelem tüneténye a salvarsan derivatumok praecipitatiojával függ szorosan össze* — ami egy physico-chemiai folyamat, melyet végső elemzésben a vegyiszerkezet határoz meg — továbbá, hogy *a védelem szabályszerűségei a specialis praecipitatio viszonyokban nyernek magyarázatot* és ennélfogva ezeket a védelmi tünetényeket azokhoz a védelmi tünetényekhez kell sorolnunk, amelyek a vérbe juttatott anyagok bizonyos physikai állapota esetén, — amilyen állapotba a salvarsan derivatumok is juthatnak, még pedig akkor, ha a vérben praecipitálnak, — mindig jelentkezni szoktak éppen az idegen anyag physikai állapota következtében.

V. Arsenobenzol-shock és anaphylaktoid shock.

Elérkezve vizsgálódásunknak ehez a pontjához, ha összefoglaljuk megállapításaink tanulságait, kielégítően megmagyarázhatjuk azoknak a hasonlóságoknak az okát, melyek az úgynevezett anaphylactoid shock tünetények és a salvarsan derivatumok heveny mérgező hatásai között fennállanak.

„*Anaphylactoid shock*“ kifejezéssel *Lumière*¹⁹⁾ nyomán, aki újabb időben ezekkel a tünetekkel behatóan foglalkozott és az általános tapasztalati szabályoknak kifejezést adott, azon jelenségeket jelöljük meg, amelyek akkor jelentkeznek, ha bizonyos oldhatatlan, vagy nehezen oldódó anyagokat — a vegyi összetétel teljesen irrelevans — a suspensio állapotában gyors tempóban bejuttatunk valamely állat vérkeringésébe. Ilyenkor *Lumière*¹⁹⁾, ²¹⁾ jellemzése szerint — ezt mi is megerősíthetjük igen sok anyagra vonatkozó észleleteink alapján — azonnal a valódi anaphylaxiás shock-hoz hasonló zavarok jelentkeznek: pruritus, nyugtalanság, az arteriás nyomás brüsk süllyedése, erős visceralis vérbőség intra és subepithelialis és parenchymás vérzésekkel, dyspnoe, a mirigyek elválasztó működésének fokozódása, hányás, hasmenés, convulsiók, végre coma és halál. Ilyen anaphylactoid shock-ot idéznek elő pl. *Lumière*¹⁹⁾ szerint barium sulfat, poroszkék, korom, calcium carbonat; finoman elosztott fémek suspensioi stb. Ezeknél a suspensioknál praeformált durva dispersiókról van szó, más anyagok először a vérben veszik fel a durva dispers állapotot flocculatio útján. Ilyen módon okoznak typicus anaphylactoid shock-ot saját vizsgálataink szerint a benzopurpurin, az azokék és más rokon szerkezetű, nagy moleculájú, kevés sulfonsav csoportot tartalmazó, organicus festék oldata.

Az anaphylactoid shock tünetények hasonlóságát az intravasculáris salvarsan befecskendezések után fellépő heveny zavarokhoz régebben és újabban igen sok szerző kiemelte (irodalom: *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold*,²³⁾ *Schlossberger*²⁴⁾ 111. és 158. l.) és sokan ezen hasonlóság alapján minden további nélkül levonták a következtetést, hogy az okok is azonosak, ami persze nem fogadható el bizonyításnak.

Az adaequat módszert az anaphylactoid shock és a salvarsan shock analogiájának bebizonyítására a mi mikrotechnikai arsenobenzol módszerünk adta meg. Az előzőkben systematikus vizsgálatok alapján, melyeket ezzel a módszerrel végeztünk, kimutattuk, hogy a kísérleti állatoknál a heveny salvarsan shock-ért a befecskendezett oldat humoralis praecipitatioját kell felelőssé tenni. Ha a salvarsan biochemiai szempontból teljesen indifferens anyag volna is, akkor is épp úgy létrehozná ezeket a shock-okat, ha egyszer a vérben azonos módon visel-

kedne, mint azt szövettani készítményeink mutatják. A salvarsan praecipitatioja a vérben pillanatok alatt okozhat halálos shock-ot, s ez a shock a praecipitatum physikai hatása miatt jön létre: a momentán nem oldódó physikai tömeg intravascularis insultusa; később persze a szervekben leköttött arsenobenzol praecipitatum lassú peptisatioja során aztán localis szövetroncsoló hatás is létrejön. Azt, hogy a salvarsan shock typicus anaphylactoid shock és oka a salvarsan dispersitas csökkenése a vérben, nem pedig közvetlenül annak vegyi tulajdonságai, szépen demonstrálják modell kísérleteink benzopurpurinnal és rokon festékekkel.

Korábbi közleményben²⁵⁾ már rámutattunk arra, hogy bizonyos *disazofestékek* pl. benzopurpurin, vagy azokék messzeemenőleg hasonló viselkedést mutatnak a vérbe fecskendezve, mint a salvarsan derivatumok és az egész distributios kép szövettanilag hasonló, mint a salvarsanoknál. Így pl. benzopurpurin (Grübler) vagy azokék (Grübler)-el egészen hűen utánozhatjuk azokat a képeket, amelyeket dichlorhydratsalvarsan, alkalizált salvarsan, ezüstsalvarsan vagy neoezüstsalvarsan, szóval a humoralis praecipitatoria hajlamos arsenobenzolok injectioi után találunk a szövetekben. E festékek 0.5%-os oldatának intravenas injectioja után egereknél rengeteg apró festékembohust látunk a tüdőhajszálerekben, sokat az agy, szív s a többi nagy vérköri szerv hajszálereiben, a reticuloendothel parti sejtjei pedig festékszemcsékkel telnek meg. A kép minden morphologiai vonás tekintetében egyezik az arsenobenzol-képekkel. Kitént már most, hogy ezen festékoldatok intravenás befecskendezése esetén az egérnél *teljesen hasonló heveny shock tünetek*, majd halál következett be, mint a mondott salvarsan derivatumoknál s az acut halál kb. éppen akkora adagra következett be, amekkora adagnál a praecipitatum képződés a mikroszkopos vizsgálat szerint elérte azt a fokot, amelyet találunk a heveny shock-ot okozó salvarsan derivatumok acut halálos adagainak befecskendezése után. A tüdő és a többi szervek hajszálerei kb. ugyanolyan mértékben voltak eldugaszolva. Ellenben szerkezetileg közelálló, de sulfonsav csoportokban gazdagabb s ennél fogva a vérben jelentékeny mértékben nem praecipitáló festékekből pl. trypankékből, vagy trypanvörösből, ugyanakkora adagokra az anaphylactoid shock nem mutatkozott.

Hasonlóképpen viselkednek, amint tudjuk, a nem praecipitáló salvarsan derivatumok.

Úgy gondoljuk, hogy ezek a kísérletek e biochemiaileg meglehetősen közömbös savanyú festékekkel, jól demonstrálják a heveny salvarsan shock-ok physikai mechanizmusát és bizonyítják azt, hogy a distributionnak azonos szövettani képe esetén szükségszerűleg és függetlenül attól, hogy mi az az idegen anyag, ami a vérkeringésben ilyen módon viselkedik, shock kell, hogy fellépjen.

Kimutattuk azt, hogy azok a jellemző összefüggések is a humoralis praecipitation alapulnak, amelyek a salvarsan derivatumoknál az administratio módja és a shock tünetek és az acut kísérleti salvarsan halál fellépése között észleltettek, nevezetesen: az injectio sebességének és a concentrationnak a befolyása és ebben az értelemben magyarázhatók *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold* eredményei előrement salvarsan dosisok védőhatására vonatkozólag.

Leszegezhettük azt a további analogiát, hogy ezek a jelenségek megvannak a többi anaphylactoid reactiot okozó anyagnál is. Könnyű az injectio sebességének és a concentrationnak a befolyását demonstrálni tapasztalataink szerint a fent említett festékeknél. *Lumière*¹⁹⁾ az anaphylactoid shock általános törvényszerűségeként szegezi le azt, hogy mindenféle anyagnál, melyek alkalmatlan physikai állapotuknál fogva, a vérbe jutva shock-ot okozhatnak, a shock függ az injectio sebességétől. „Qu'on utilise un antigène ou un précipité floclulé quelconque (sulfate de baryte, silice, carbonate de chaux, résines, protéines insolubles, etc.) on ne déclenche pas de choc si l'injection pratiquée avec une très grande lenteur. Plus l'injection est rapide, plus le choc est violent, toutes les autres conditions des expériences restant identiques et, notamment, la quantité totale de produit déchainant demeurant la même“. (37. l.)

Számos régibb és újabb észlelet van az irodalomban arra vonatkozólag, hogy bizonyos anyagok, melyek anaphylactoid shock-ot okoznak, vagy az antigen a valódi fehérje anaphylaxia esetében, intravénás injectio esetén annál súlyosabb tüneteket okoznak, minél sebesebb az injectio, s annál enyhébbeket, minél nagyobb a hígítás. Ezeknél az anyagoknál,

részben biztosan olyan shock-ról van szó, melynek az oka a vérkeringésbe jutott praecipitatum, a vérkeringésbe jutott idegen anyag dispersiós-viszonyaiban rejlik; részben olyan anaphylactoid shock-okról, melyeknél valószínűségi bizonyítékok vannak amellett, hogy ugyanezen kiváltó ok szerepel, végül olyan shock-okról, melyeknél legalább is annyi kétségtelennek látszik, hogy a befecskendett anyag ugyanazon functionalis mechanizmus megmozgatása útján vált ki shock-ot, mint az előbbi anyagok. Ez utóbbi csoportba sorolható a valódi fehérje anaphylaxia és vannak vélemények (*P. Schmidt*,²⁶⁾,²⁷⁾ *Dold*,²⁸⁾ *Lumière*¹⁹⁾,²⁴⁾), melyek szerint a valódi anaphylaxiás shock és az anaphylactoid shock-ok között a kiváltó ok tekintetében is tökéletes analogia volna, mert az anaphylaxiás shock-ot is a vérben képződött praecipitatum váltja ki. A *Lumière* idézett soraiban említett typicus anaphylactoid agenseken kívül és az általunk említett organicus festékeken kívül az injectio sebességének, illetőleg a hígításnak a befolyása ki van mutatva még sok más shock-agensnél. „Die Wirksamkeit der anaphylaktischen Antigene bei der Reinjektion (*Friedberger* u. *Mita*), die primäre Toxizität der Normal- und Immunsera (*Friedberger* u. *Tassawa*), der Anaphylatoxine (*Friedberger*), der wässerigen Organextrakte (*Cesa Bianchi*), des Harnes (*Esch*) etc. hängen ferner bei intravenöser Injektion in gleicher Weise vom Tempo der Einspritzung ab und stehen zu demselben oder zum Dilutionsgrad in umgekehrter Proportion“ (*Doerr*,²⁹⁾ 1117. l.) — *Lumière* szerint a shock oka a normal serumok,³⁰⁾,³¹⁾ a szerv kivonatok³²⁾ és az „anaphylatoxinok“¹¹⁾,³³⁾ injectioja esetén is intravascularis flocculatio és ennek physikai-mechanikai hatása volna.

Egy másik figyelemre méltó találkozási pont a salvarsan shock és az anaphylactoid shock között, amint arra már röviden utaltunk, a *védelmi tünetmények*, vagy *aspecificus resistentia-fokozódás tünetményében* áll. *Lumière*¹⁴⁾,³⁴⁾ szerint az előrement adagok védőhatásánál a véráramba jutott praecipitatumok által kiváltott shock-oknak egy általános és törvényszerű sajátosságával állunk szemben. Szerinte minden anyag, mely a vérbe jutva physikai állapotánál fogva shock-ot okoz, képes arra, hogy kellő mennyiségben és kellő időben a vérkeringésbe fecskendezve meggátoljon vagy enyhítsen egy utána következő shock-ot, mely-

nek előidézése ugyanazon, vagy más hasonló okok miatt shock-ot provocaló anyag intravascularis befecskendezése útján kíséreltetik meg. Ennek illusztrálására említi *Lumière* azt, hogy tengeri malacot vizsgálatai szerint baryum sulfat suspensio előzetes injectioja útján meglehet védeni ugyanezen suspensiónak különben halálos shock dosisával szemben; vagy pedig vizes szervkivonatok letális shock hatásával szemben; vagy sensibilisált állatot az antigen különben halálos adagával szemben és megfordítva: a szervkivonatokat, vagy az antigen reinjectioja útján kiváltott shock gátolja egy későbbi baryt injectio shock hatását. *Lumière* hivatkozik azután *Melik-Megrabow*³⁵⁾ kísérleteire, akinek sikerült különben halálos anaphylaxiás shock-ot kínai tus előzetes injectiójával megakadályozni.

Nézetünk szerint az először *Danysz, Kolle, Schlossberger* és *Leupold* által az arsenobenzolok körében észlelt védelmi tünetmenyeknél ezeknek a tünetmenyeknek egy analogonjáról van szó; mert kimutattuk, hogy bizonyos arsenobenzolok a vérbe jutva praecipitatumot alkotnak, mely physikai structurájánál fogva shock-ot okoz: ennél fogva várható, hogy az általános törvényszerűség ebben az esetben is érvényesüljön és kimutattuk, hogy az elméleti föltevés ebben az esetben a tapasztalattal egyezik, mert a védőhatás valóban azoknál a derivatumoknál volt kifejezett, melyek a vérben erősen praecipitálnak és mérgező hatásukat az anaphylactoid shock hatás jellemzi, melyet a praecipitatum vált ki.

Felfogásunkkal jól összeegyeztethető *Kolle, Schlossberger* és *Leupold*²³⁾ azon adata, hogy arsenobenzolok mérgező adagjaival szemben crystalloid arsenicaliák, nevezetesen az aliphaticus sorozatba tartozó natrium kakodylicum semmi, a phenylarsinsav derivatumok közé tartozó arsacetin (acetarsanylsav) csak némi védőhatást fejtett ki. Ennek nyilván az az oka, hogy ezek az igen stabil szerkezetű crystalloidok, ellentétben a salvarsanokkal, a vérben nem praecipitálnak. Ugyanígy összevág felfogásunkkal *Kolle* és munkatársainak azon megállapítása, hogy előzetesen kis adagban adott collargol védelmet nyújt 24 órával később adott absolut halálos collargol adagok ellen, de ezenkívül azon salvarsan derivatumok absolut halálos adagaival szemben is, amelyikeknél a védelmi jelenségek egyáltalában kifejezettek és viszont ezeknek a salvarsan derivatumoknak elő-

zetes kis adagai 24 óra múlva kivédik egy toxicus collargol adag különben halált okozó hatását. Ezek az eredmények is arra mutatnak, hogy az arsenobenzolok körében is olyan *nem specificus* védőhatásról van szó, mint amilyen a humoralis praecipitatio miatt eleve supponálható.

Olyan nem specificus védelmi jelenségek, amelyenekre *Lumière*¹⁴⁾, ³⁴⁾ hivatkozik, az anaphylaxia kutatás terén már rég ismeretesebbek voltak, de az még nem világos, hogy ezeknél a jelenségeknél mindig egészen általánosan egy, a vérben fellépő praecipitatum képződésre, flocculationra, egy durva dispersitású phasis physikai-mechanikai hatására kell-e visszavezetni a védőhatást és magát a shock-ot is vagy pedig más okok szerepelnek? Ezeket a védelmi jelenségeket *Friedberger* és munkatársai³⁶⁾ nyomán, mint *aspecificus resistentia tünetényeket* jelölik meg és jogosan megkülönböztetik a *specificus anti-anaphylaxiától*, amely a specificus anaphylaxias antitestnek a specificus antigennel való előzetes telítésén alapul. A nem specificus resistentiának első példáját anorganicus anyaggal *Wassermann* és *Keysser*³⁷⁾ mutatta ki, akik azt találták, hogy kaolin előrement injectioja antagonisticus hatást fejt ki anaphylaxiás shock-nál. Ebben az esetben világos, hogy a kaolin a vérbe jutva, mint oldhatatlan, durva dispers phasis, physikai alapon fejt ki védő- és shock-hatást és a *Lumière* által használt baryt suspensióval állítható analógiába. Ellenben az, hogy magának az anaphylaxiás shock-nak a mechanismusa is analog volna, azt ma még nem látjuk bebizonyítva, bár kétségtelen, hogy *Lumière* és mások, akik e mellett a felfogás mellett energikusan állást foglaltak, sok olyan érdekes kísérleti tapasztalatra tudnak hivatkozni, amelyek határozottan emellett szólnak. Ugyanez áll a normal serumok és szervkivonatok mérgező hatására intravascularis injectio esetén — általában ezidőszertől nincsen elismerve az, hogy ezeket a shock hatásokat az intravascularis flocculatio physikai-mechanikai hatása okozná, amint azt *Lumière* állítja. Mindazonáltal bizonyos, hogy ezek a különféle shock-ok, beleértve a valódi anaphylaxiás shock-ot is, valamilyen közeli vonatkozásban állanak azokkal az anaphylactoid shock-okkal, amelyeket kétségtelenül valamely nem oldódó, durva dispers phasisnak, praecipitatumnak, vagy flocculus tömegnek a vérkeringésbe való betódulása okoz. Ugyanis kísérleti

tény, hogy ezek a shock-ok kölcsönösen védőhatást gyakorolnak egymásra. Így kaolin (*Wassermann* és *Keysser*³⁷), szén suspensio (*Melik-Megrabow*³⁵), barytsuspensio (*Lumière*¹⁴), bizonyos védelmet gyakorol az anaphylaxiás shock-kal szemben, baryt suspensio szervkivonatok által okozott shock ellen (*Lumière* és *Couturier*³²), toxicus normal serumok nem homolog anaphylaxiás shock ellen (*Pfeiffer* és *Mita*,³⁸ *Calvary*,³⁹ *Bessau*⁴⁰), az anaphylaxias shock és a szervkivonatok által okozott shock védőhatást gyakorol baryt shock-kal szemben (*Lumière*,¹⁴),³²) szervkivonatok által okozott shock-ok szervkivonatok által okozott shock-ok ellen (*Cesa Bianchi*,⁴¹ *Briot*,⁴² *Champy* és *Gley*,⁴³ *Lumière* és *Couturier*³²), etc., etc. Figyelemre méltónak tartjuk azt, hogy ezek a nem specifikus resistentia jelenségek részben éppen azon anyagoknál vannak fellelve, amelyekről az is ismeretes, hogy shock hatásuk függ az injectio sebességétől és a concentratitól, ami kétségtelenül intravascularis praecipitatum képződés és flocculatio mellett szól.

E kísérleti tények alapján tehát, ha a salvarsan derivatumoknál kimutatott védelmi jelenségekre az anaphylaxia területén keresünk megfelelő hasonlatot, úgy azokat az aspecificus resistentia tüneteivel kell párhuzamba állítani.

Az anaphylactoid shock a különböző arsenobenzol derivatumoknál különböző mértékben szerepel, esetleg teljesen dominálhatja is a mérgező hatást. Függetlenül attól, hogy a vérben miképpen viselkedik, minden arsenobenzol készítmény mérge. Olyan praeparatumoknál, amelyek a vérkeringésben nem praecipitálnak, mint pl. a sulfoxylsalvarsan, az eparseno, vagy az arsalyt, pusztán ez a *minden arsenobenzolnál* közös, lehetne mondani *biochemiai toxicitás* határozza meg a mérgezés lefolyását. Más derivatumoknál azon toxicus tényezők kivül, amit maga a mérgező anyag jelent, még ráadásul egy külön toxicus tényező is szerepel, nevezetesen, az a kedvezőtlen physikai állapot, amelyet a mérge a vérben felvesz. Ezeknél a derivatumoknál ez a kedvezőtlen physikai állapot: a dispersitas csökkenés és kicsapódás a vérben, ami a bekebelezés kapcsán zavarokat, sőt esetleg halálos shock-ot is okoz, egy plust jelent a toxicitás szempontjából, amely hozzáadódik a physikai állapottól független biochemiai mérgező hatáshoz és a tolerantiát leszállítja. Oly-

kor az anaphylactoid hatás teljesen dominálja az egész toxicitást. *Ezek a viszonyok véleményünk szerint kifejezésre jutnak a különböző derivatumoknak egereken meghatározott dosis tolerata maxima értékeiben is. Azoknál a derivatumoknál, amelyek a vérkeringésben erősen praecipitálnak, a dosis tolerata kivétel nélkül viszonylag kicsi; viszont azon derivatumok között, amelyek nem praecipitálnak, feltűnően magas dosis tolerata értékeket találunk.* Ennél a kis állatnál a legerősebb praecipitaló salvarsandichlorhydratból egy mgr.-nál nagyobb adagot nem igen sikerül intravenásan beadni, mert ahhoz, hogy a vérkeringésben keletkező praecipitatum ne okozzon katasztrófális shock-ot, olyan mértékben kellene hígítani a salvarsan oldatot, amekkora folyadékmennyiséget egy adagban a vérbe befecskendezni nem lehet. Ha ezt az anyagot finomabb dispersióra lehetne kényszeríteni a vérben, abból bizonyára sokkal többet lehetne beadni az állatnak. Domináló szerepet játszik még az anaphylactoid hatás az ezüstsalvarsannál és az alkalizált salvarsannál is, és a tolerabilis adag itt is kicsi. Eddig nem lehetett megmagyarázni azt, ha eltekintünk a pusztá speculatiótól, hogy *miért tűrhető a Kolle által előállított neoezüstsalvarsan sokkal jobban, mint az ezüstsalvarsan.* Vizsgálataink szerint ennek főképpen az az oka és szövettanilag kimutatható alapja, hogy *a neoezüstsalvarsan sokkal kevésbé hajlamos humoralis kicsapódásra, mint az ezüstsalvarsan és pl. egérnél csak $\frac{1}{150}$ gr. neoezüstsalvarsan befecskendezése után találtunk megközelítőleg olyan mérvű arsenobenzol-praecipitátót a testben, mint lehetett találni $\frac{1}{300}$ gr. ezüstsalvarsan befecskendezése után.* Az előbbi derivatum dosis tolerataja egérnél *kolle* szerint $\frac{1}{175}$ gr. pro 20 gr. testsúly, az utóbbi derivatumé $\frac{1}{300}$ gr. pro 20 gr. testsúly. Másfelől a csupán nyomokban praecipitaló sulfotreparsenan dosis toleratája $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{140}$ gr. között van (pro 20 gr. testsúly), a sulfoxylsalvarsan pedig ezidő szerint talán a legjobban tűrt salvarsankészítmény (a sulfoxylsalvarsan 1495 dosis tolerataja *Kolle* szerint $\frac{1}{100}$ gr. pro 20 gr. egér). Nyilvánvalóan *nem lehetne ezekből a derivatumokból ekkora adagot befecskendezni az egér venájába, ha azok a vérben praecipitátumot képeznének.*

Ez a két momentum a salvarsan derivatumok toxicitásában, melyeknek szerepét megkíséreltük sistematicus vizsgálatok alapján körvonalozni, kétségtelenül megfelel azoknak a mo-

mentumoknak, amelyeket *Oliver* és *Yamada*, sőt már *Fleig* is próbált elkülöníteni a salvarsan-toxicitásban. *Saját vizsgálatainkból a salvarsan toxicitásnak ez a kettőssége és a két toxicus momentum sajátos szerepe teljes jelentőségében és világosan kibontakozott a salvarsan-toxicitás problemájának egész mezején és már abban a helyzetben voltunk, hogy körvonalazhattuk e tényezők szerepét az arsenobenzol különböző derivatumainak specialis mérgező hatásában.* Mindazonáltal, bár a physikai-mechanikai anaphylactoid-hatás és az ettől független mérgező arsenobenzol-hatás, vagy biochemiai toxicitás theoreticusan és kísérletileg is jól elkülöníthetők, *ezt a két tényezőt élesen elválasztani egymástól mégsem szabad, mert a két tényező egymástól nem független.* Pl., hogy csak a legfontosabb vonatkozást emeljük ki, ha egy praeparatum a vérben praecipitál és ennélfogva heveny anaphylactoid tüneteket vált ki, amint az az általunk bebizonyított összefüggésekből önként következik, egy-szersmint szükségszerűleg a reticuloendothel sejtekben is halmozódni fog, ami belső depot-k képződésére és az arsenobenzol retentiojára vezet és ez a subacut toxicus jelenségekkel, a salvarsan cumulatíójával, illetve kiválasztásával világos kapcsolatban áll. A humoralis praecipitatum, amely a heveny shock tüneteket kiváltotta, órák vagy napok múlva azokon a helyeken, ahol elhelyezkedik a szervekben, localis degeneratív szöveti elváltozásokat hozhat létre, amint azt histologiailag belehet bizonyítani. Egérnél az embolusok a hajszálerekben csak lassan, napok lefolyása alatt liquidálódnak és ezalatt az idő alatt marandó jelentékeny keringési akadályt tartanak fenn.

*

Az arsenobenzol vegyületek toxicológiájában az a gondolat, hogy a keringő vérben csapadék képződik, amely vérkeringési zavart okoz, tulajdonképpen a savanyú salvarsan oldat viselkedésének a megfigyelése révén merült fel. Savanyú salvarsan oldat vérplasmával, vagy vérsavóval összekeverve, azonnal erős durva eloszlású csapadékot képez s ennélfogva természet-szerűleg már a legelső vizsgálók (*Joseph*,⁴⁴) *Stühmer*⁴⁵) és mások), akik a salvarsan toxicitásával és a szervezetben való viselkedésével foglalkoztak, ezzel a ténnyel hozták kapcsolatba a savanyú salvarsan oldat befecskendése után a kísérleti állatoknál fellépett tüdőemboliára emlékeztető tüneteket. Különösen

Pomaret és *Kritschewsky* neveit kell említenünk, mint akik ezeknek a humoralis jelenségeknek az általánosabb jelentőségét észrevették, midőn arsenobenzoloknak serummal való összekeverésekor észlelhető praecipitatio tünetényekből kiindulva, ezen az alapon az arsenobenzol-derivatumok jellegzetes mérgező hatásainak egy általánosabb teoriáját igyekeztek megalkotni.

A theoreticus nézetek ebben az irányban való kiépítésének azonban, mindeddig elháríthatatlan akadálya volt az, hogy meg kellett elégedni ezeknek a humoralis folyamatoknak a pusztá elképzelésével, mert nem volt olyan módszer, amelynek segítségével azokat a szervezet belsejében tanulmányozni lehetett volna. Azt, hogy ezek a humoralis folyamatok, amelyeket különben az egyes szerzők egészen különbözőképpen definiálnak,*) az arsenobenzolok toxicitásában, különösen a shock hatásokban szerepet játszanak, az észleletek két sorával igyekeznek bizonyítani. Egyfelől hivatkoznak arra, hogy ha arsenobenzol oldatok vérplasmával, vagy serummal érintkeznek, egy zavarodási gyűrűt lehet észlelni; másfelől arra, hogy azok a tünetek, amelyek arsenobenzoloknak a vérbe való befecskendése után észlelhetők, nagymértékben hasonlítanak azokhoz a tünetekhez, amelyek akkor mutatkoznak, ha a vérbe különböző kolloidokat, praecipitatumokat, vagy „kolloidoclasticus“ agenseket fecskendeznek.

Ezek a tények valóban nagyon valószínűvé tették azt, hogy a toxikus hatásban egy humoralis praecipitatio szerepel, de a kérdés tulajdonképpen kidolgozására csak akkor kerülhetett sor, midőn microtechnikai arsenobenzol reakciókkal sikerült ezen eddig csak supponált folyamatokat szervezet belsejében exact vizsgáló módszer számára hozzáférhetővé tenni, a befecskendezett arsenobenzol átalakulásait a szervezetben láthatóvá tenni és qualitative és quantitative meghatározni. Mindaddig, amíg nem volt meg ez az adaequat és közvetlen vizsgáló módszer, nem lehetett egy részletekbe hatoló képet rajzolni az arsenobenzol derivatumok humoralis reactioninak jelentőségéről az

*) *Pomaret*²¹⁾ szerint egy „arsenophenol-protein complex“ kiválásáról, az arsenobenzol phenol csoportjainak a vérfehérjékre gyakorolt kicsapó hatásáról van szó; *Kritschewsky*^{6—10)} szerint a vérkolloidok dispersitás csökkenéséről a salvarsan „physico-chemiai“ aktivitása következtében; *Widal* és követői szerint egy „kolloidoclasticus“ hatásról stb., stb.

állatkísérletben és az emberi therapiában, mert exact adatok arra vonatkozólag, ami a szervezetben történik, hiányoztak.

Nem mulaszthatjuk el megemlíteni hasonlatképen azt, hogy ma az anaphylaxia-kutatók többsége a cellularis shock theoria alapján áll, holott az anaphylaxiánál is megvannak azok a tünetmenyek, amelyekre *Pomaret*, *Kritschewsky* és a többiek hivatkoztak. Tudott dolog, hogy a sensibilisált állat seruma az antigennel összehozva praecipitatumot képez (praecipitin reactio). Aztán az anaphylaxias shock is annyira hasonlít azon tünetcomplexumhoz, amelyet különböző suspensióknak, praecipitáló anyagoknak a vérkeringésbe fecskendése után lehet észlelni, hogy éppen ezért e tünetcomplexumot anaphylactoid shock-nak is nevezik. Noha beigazolást nyert még az is (v. ö. *Doerr*⁴⁶) referatúmát), hogy mindmegannyi anaphylactogen egyszersmint praecipitinogen, mindmegannyi anaphylaxiás antitest egyszersmint praecipitin is; sőt továbbmenőleg különösen *Coca* és *Kosakai*⁴⁷) vizsgálatai azt is mutatták, hogy nemcsak a reactio-componentensek identicusak az anaphylaxiánál és a praecipitatio-nál, hanem a reactio esemény is, tehát az anaphylaxias shock sem más, mint egy praecipitatio — mégis mindezek tekintetbe vétele után pl. *Doerr* leszögezte, hogy egy humoralis, a vérben létrejövő antigen antitest reactionak, mint az anaphylaxias shock okának a kétségbe vonhatatlan kimutatása nem sikerült és a leghatározottabban a cellularis theoria mellett foglalt állást.

Mi sem mutatja jobban, mint éppen ez a hasonlat azt, hogy milyen nehéz lett volna az eddigi alapokra az arsenobenzolok acut toxicitásának egy olyan humoralis theoriáját felépíteni, amely számíthatott volna elfogadásra.

VI. A heveny „melléktünetek“ és halálesetek arsenobenzol-készítmények visszeres bevitelével kapcsolatosan.

Vizsgálataink eredményei arra a feltevésre indítanak, hogy embernél azok a typicus jelenségek, melyek röviddel salvarsan derivatumok intravenás befecskendése után, vagy már az injectio tartama alatt jelentkeznek, analog okból keletkeznek, mint állatoknál az ugyanezen időben fellépő tünetcomplexum, amely az anaphylactoid shock typicus esete.

1. Az angioneurotikus tünetcsoport. Savanyú salvarsan-oldatok visszeres befecskendésével kapcsolatos halálesetek.

Embernél az injectio tartama alatt, vagy röviddel utána, mint typicus tünetcsoport, az úgynevezett *angioneuroticus symptoma complexum* szokott némelykor fellépni, amely *Milian*⁴⁸⁾ nyomán, mivel emlékeztet azon tünetekre, amelyek amyl-nitritnek belélegzése után mutatkoznak, *nitritoid crisisnek* (*crise nitritoide*) is neveztetik. E jelenségeket a tárgyalás folyamán ismertnek tételezzük fel és megelégszünk azzal, hogy *Pinkus*⁴⁹⁾ és *Milian*⁴⁸⁾ kitűnő leírásaira utaljunk. Egyes leírók szerint az angioneuroticus symptoma csoport kizárólag csak intravascularis administratio esetén fordulhat elő — bár ez nem egészen áll (*Milian*,⁵⁰⁾ *Petges*⁵¹⁾ és mások) annyit fenn lehet tartani, hogy ez a tünetcsoport az intravasculáris adagolásnak a typicus velejárója. *Feladatunkul főképpen ennek a tünetcsoportnak a megvilágítását az arsenobenzol mikroszkopia szempontjából tűzzük ki, de a tárgyalás körébe bevonjuk ezenkívül az adatok egy csoportját is, amelyek salvarsandichlorhydratnak intravenas injectioja, illetőleg infusioja után rövid idővel létrejött halálesetekről számolnak be és specialis helyet foglalnak el a peracut salvarsan halálesetek között.* Ezekben az esetekben ugyanis dominálónan jelentkeztek a klinikai képben az *embolia* tünetei.

Állatkísérletekben a salvarsan shock tanulmányozására abszolút shock okozó dosisokat veszünk igénybe, ellenben az emberi terapiában természetesen nem alkalmaztatnak abszolút toxicus adagok, precízebben szólva: abszolút toxicus injectiok (t. i. terapiasan alkalmazott dosis is lehet bizonyos derivatumnoknál abszolút toxicus hatású, ha pl. túlságos kevés vízben oldatik fel). Az, hogy a salvarsan therapia folyamán mégis előfordulnak heveny reactiok, általános nézet szerint, individualis tényezőkön alapul. Embernél tehát e heveny jelenségek megmagyarázásánál sokkal inkább tekintetbe kell vennünk az egyedek különböző reactio képességét, mint a kísérleti salvarsan shock-nál. Ezenkívül embernél az angioneuroticus tünetcsoport többnyire nem az első, hanem a második, vagy az azután következő injectiokkal kapcsolatban lép fel. (E statisztikai adatnál azonban azt sem lehet egészen elfelejteni, hogy a salvarsan kúrát legtöbbször kis adagokkal kezdik -el.) Mindazonáltal *Mi-*

*lian*⁴⁸⁾ is, aki talán a legbehatóbban foglalkozott a *nitritoid crisis*szel, élesen leszegezte azt, hogy a *crisis fellépése és erőssége közvetlenül függ az arsenobenzol, illetőleg az alkalmazott oldat kvalitásától*. Ezuttal nem arra gondolunk, hogy bizonyos *hibás* salvarsan seriák, melyek forgalomba kerültek, kivételesen hajlamosak voltak arra, hogy nitritoid crisist okozzanak (lásd *Zieler*⁵²⁾ 119. l.). Számunkra *Miliannak* azok az adatai rendkívül becsesek, amelyekből kitűnik, hogy az egyes derivatumok különböző mértékben és gyakorisággal okoznak nitritoid crisist s az egyszersmint függ az oldat concentratiojától és az injectio tempójától is. *Milian* közleményein kívül, sajnos, nem találunk olyan közlést, melyben különböző praeparatumokkal ugyanaz a megfigyelő mindezen szempontok figyelemmel kísérésével tett volna összehasonlításokat a nitritoid crisis gyakorisága szempontjából. Különböző szerzők adataiból kockázatosabb dolog statisztikát csinálni, mert a feltételek azonosságának a criteriuma hiányzik. Csak olyan statisztikai factumokat lehet értékesíteni, amelyek sok szerző egybehangzó adatából szembeötlően kibontakoznak. Így kétségtelenül megállapítható az irodalomból, hogy az ezüstsalvarsan (Höchst) relative hajlamos arra, hogy angioneuroticus tüneteket váltson ki, míg a neoezüstsalvarsannak ez a sajátsága már nincsen meg.

Feladatunk precízen kifejezve az lesz, hogy kimutassuk, miképpen függenek össze a heveny zavarok a salvarsan praeparatumok, illetőleg az alkalmazott oldatok kvalitásával?

2. Párhuzamosság állatkísérleteink eredményei és az emberre vonatkozó tapasztalatok között a heveny zavarok fellépése tekintetében.

Utóbbi időben ismételtén kiemelték különösen *Kolle*, *Schlossberger* és *Laupold*²³⁾ a salvarsan injectio kapcsán embernél fellépő heveny tünetcsoport „*anaphylactoid*” characterét symptomatologiai szempontból (régibb irodalmat lásd ugyanitt). Az ezüstsalvarsannak a therapiába való bevezetése idején bőséges alkalom nyílt angioneuroticus tünetcsoportok észlelésére (lásd különösen *Galewsky*,⁵³⁾ *H. Müller*,⁵⁴⁾ *Fabry*,⁵⁵⁾ *Pinkus*⁴⁹⁾ és mások) és ezzel kapcsolatosan is constataták, hogy az angioneuroticus tünetcsoport „anaphylaxiához hasonló jelensé-

gek“, „die in dem extremen, wenn auch selteneren Fällen, eine grosse Ähnlichkeit mit einem anaphylaktischen Shock aufweisen“. (*Kolle, Schlossberger és Leupold*²³).

Ezen kifejezett tüneti hasonlóságok alapján fellehetne tételezni, hogy a salvarsan derivatumok embernél ezeket a heveny jelenségeket ugyanolyan módon váltják ki, mint az anaphylactoid salvarsan shock-ot egér kísérleteinkben és egyes egyének különleges hajlamossága ezekre az angioneuroticus zavarokra azt jelentené tulajdonképpen, hogy az illető egyéneknek nagyobb a készsége arra, hogy a vérkeringésbe gyors tempóban betóduló salvarsan praecipitatumra egy anaphylactoid shock értelmében reagáljanak. Lássuk most, hogy ezt a hypothesisünket mivel tudnánk támogatni?

Mindenek előtt tisztába kell lennünk azokkal a nehézségekkel, amelyek az embert illetőleg a humoralis arsenobenzol praecipitatio jelentőségének a kimutatása elé tornyosulnak.

A humoralis dispersitas csökkenés szerepét embernél a heveny zavarok kiváltásában kínálkozó lehetőség volna statisztikailag igazolni. Láttuk az egérkísérletekből, hogy a különböző salvarsan derivatumok, illetőleg salvarsan oldatok mérgező hatásában különböző mértékben szerepel heveny anaphylactoid shock-hatás, mivel az egyes derivatumoknak különböző a készsége arra, hogy a vérkeringésben dispersitas csökkenést szenvedjenek. Meg kellene tehát vizsgálni azt, hogy a klinikai adathalmazban tűnnek-e fel hasonló értelemben különbségek az egyes derivatumok, illetőleg különbözőképpen készült oldatok között a heveny angioneuroticus zavarok gyakorisága, vagy súlyossága szempontjából? Ha feltűnő egyezés tűnne fel az adatok két sora között, úgy ezt igen jól lehetne értékesíteni annak az igazolására, hogy a kiváltó ok embernél is a humoralis salvarsan praecipitatio. Különös figyelmet kellene fordítani arra, hogy mutatkoznak-e feltűnőbb különbségek a salvarsan különbözőképpen készült oldatainak (savanyú, alkalizált, cukrozott oldatok) hatása között, mert ilyen különbségek vizsgálataink szerint a különböző humoralis viselkedésre vezetendők vissza.

Az igazolásnak ez az útja azonban könnyen érthető módon nagyon megvan nehezítve, mert amint azt kissé szabados kifejezéssel élve mondhatjuk: a praxis minden erejével azon dolgozott, hogy a bizonyításunkhoz szükséges statisztikát el-

rontsa. Ugyanis, ha egy új praeparatum vezettetik be a therapias praxisba, mindjárt megindul a kísérletezés abban az irányban, hogy miképpen lehetne az illető készítményt minél simábban alkalmazni és kifejlődik egy specialis technika: adagolási szabályok és műfogások, amelynek a betartásával a kellemetlen melléktüneteket lehetőség szerint el lehet kerülni. A gyakorlatban csakhamar kiterjedten élni is szoktak ezekkel a technicismusokkal és így a statisztikákból a különböző derivatumok specialis sajátosságai nem fognak világosan kitűnni, az összehasonlítás bizonytalanra lesz.

Mégis talán sikerülni fog nekünk annak a kimutatása, hogy a statisztikai adatok, amennyiben azokat értéksíteni lehet, határozottan feltevésünk helyessége mellett szólnak.

Am a kérdésnek egy még sokkal jobb kulcsát adják kezünkbe szerencsére éppen azok az adagolási elvek, technikai szabályok és műfogások, amelyek avégett dolgoztattak ki pusztán empirikus tapasztalatok alapján, hogy a heveny melléktünetek gyakoriságát és súlyosságát csökkentsék s amelyek tételünk statisztikai igazolásának lehetőségét annyira korlátozzák. Világos ugyanis, hogy ezekben a technikai szabályokban és műfogásokban vissza kell, hogy tükröződjenek bizonyos törvényszerűségei a heveny ártalmaknak, melyeket embernél intravenás salvarsan bevitel után tapasztalunk. Háttha talán éppen ugyanazok ezek a törvényszerűségek, mint az állatnál salvarsan derivatumok intravascularis injectioja által kiváltható shock törvényszerűségei, amelyekről kísérletileg bebizonyítottuk, hogy a salvarsanok humoralis dispersitas csökkenésével függenek össze?! Ebben az esetben jogunk volna levonni azt a következtetést, hogy *embernél is a typicus heveny jelenségek a brüsk humoralis dispersitas csökkenéssel függenek össze*. Valóban úgy látjuk, hogy abban, ahogyan a praxis ezeket a technikai szabályokat és műfogásokat gyakorolja, egy világos rendszer van, csak hogy ezt a rendszert nem lehetett világosan felismerni. Most, hogy arsenobenzol módszerünkkel állatkísérletekben végig vizsgáltuk a therapiában leghasználatosabb salvarsanokat és az eredmények előttünk állanak, talán sikerülni fog nekünk demonstrálni azt, hogy az emberi alkalmazásnál is megnyilvánulnak ugyanazok a különbségek, amelyeket a különböző salvarsan derivatumok és oldatoknak a viselkedésében

állatkísérletekben kimutattunk és ugyanazok a törvényszerűségek mutatkoznak, amelyek egyszersmint az állatkísérletekben kiváltható praecipitatio shock-ot is jellemzik.

Egérkísérleteinkben megállapítottuk, hogy a salvarsan-dichlorhydrat extrem viselkedést mutat a humoralis állapotváltozás szempontjából. Qualitativ különbség nincsen szemben a többi praecipitáló salvarsan derivatummal, mert ezek is gazdagon képeznek arsenobenzol embolusokat az érrendszerben és egyidejűleg erősen halmozódnak a reticuloendothelben; de nagy gradualis különbség van, ugyanis a dichlorhydrat rendkívül gazdagon és viszonylag durva praecipitatumot képez, sokkal hajlamosabb a humoralis praecipitatio-ra, mint pl. az alkalicizált oldat. Megfelelőleg ennek a viselkedésnek anaphylactoid shock-hatása is rendkívül erős.

Kérdés, hogy klinikai tapasztalatok szerint megállapítható-e az, hogy a savanyú salvarsan oldat extrem viselkedést mutat emberen való intravenás alkalmazásnál is? Valóban úgy áll a dolog, hogy a savanyú salvarsan oldat, különösen, ha concentráltabb alakban alkalmazták, rendkívül súlyos, gyakran halálos acut jelenségeket váltott ki és éppen ez az oka annak, hogy a salvarsant ilyen formában ma már nem alkalmazzák. Azok a jelentések, amelyek ilyen eseteknek a lefolyásáról számolnak be, viharos peracut tünetcsoportnak olyan klinikai képét írják le, amely kép teljesen egyezik azzal, amilyent a szövettani arsenobenzol képeink alapján eleve várhatunk. Igen jellemző pl. az, amelyről *Willige*⁵⁶⁾ számolt be: a patientsnek 0.4 gr. salvarsant 20 cm³ konyhasó oldatban injiciált, 10' múlva a tünetek kitörték, 3½ óra múlva bekövetkezett a halál; a *Fränkel* és *Grouven*⁵⁷⁾ által leírt esetben 0.4 gr. salvarsannak 15 cm³ physiologiás konyhasóoldatban való injectioja után 15 perccel jelentkeztek a tünetek; 3½ óra múlva halál. De még hígabb savanyú salvarsan oldatok után is következett be acut halál pl. *Quyrat*⁵⁸⁾ esetében (idézve *Kritschewsky* nyomán): 0.6 gr. salvarsannak 250 cm³ physiologiás konyhasó oldatban való injectioja után 35' múlva meghalt a patients. Számos idevágó esetet gyűjtött össze *Jaffe*,⁵⁹⁾ lásd még *Mestschewsky*-t,⁶⁰⁾ aki egy orosz salvarsan készítmény (arsol) nem alkalicizált, concentrált oldatának injectioja után (0.25 gr. arsol 5 cm³ vízben) észlelt két igen súlyos, de nem halálos esetet. A legtöbb leírója az

ilyen eseteknek megégyezik abban, hogy a klinikai kép egy, a tüdőben létrejött, kiterjedt thrombosisnak, vagy emboliának felel meg; sőt *Hanser*⁶¹⁾ már utalt arra kórszövettani vizsgálat alapján, hogy emellett az agyban is jöhetnek létre embolusok és saját vizsgálatainkból kétségen kívül kitűnik, hogy valóban helyesen következtetett. *Jaffe* ezen esetek tanulságait szintén abban foglalta össze, hogy savanyú salvarsan oldatok injectioja után a praeparatum kicsapódása következtében a tüdőerekben „thrombosisok” keletkeznek. Figyelemre méltó *Mestschewsky-nek*⁶⁰⁾ az a megjegyzése, hogy a tünetek hasonlóak azokhoz, amelyek oldhatatlan Hg.-praeparatumoknak a véráramba fecskendezése után kerültek észlelésre. Az észlelők egy része tapasztalatai alapján óva intett concentrált savanyú salvarsan oldatok intravenás alkalmazásától és pl. *Mestschewsky*⁶⁰⁾ szerint ahhoz, hogy ezek a súlyos jelenségek ne jöjjenek létre, szükséges a dichlorhydratnak 0.1 gr.-jára legalább 100—125 cm³ vizet venni.

Első pillanatra is teljesen világos, hogy itt embernél teljesen ugyanazon viszonyokkal állunk szemben, mint amilyeneket az egérnél szövettani arsenobenzol-módszerünkkel demonstráltunk. Ezek az acut halálesetek savanyú salvarsan oldatok intravenás injectioja után teljesen megfelelnek annak az acut halálnak, amelyet a kísérleti állatoknál ezzel a praeparatummal ki lehet váltani és a pathogen ok mindkét esetben közös és nem más, mint a *salvarsandichlorhydrat rapid kicsapódása a vérben*. Az állatkísérletek szerint is éppen a dichlorhydrat az, amely extrem mértékben hajlamos arra, hogy heveny halált okozzon humoralis praecipitatio útján. Azt, hogy a concentráltabb oldatok miért veszedelmesebbek, szövettanilag tudtuk demonstrálni.

Concentrált savanyú salvarsan oldatok intravenás alkalmazása esetét tekintve, kísérleti szövettani vizsgálataink teljes összhangban vannak a klinikai észleletekkel, és készítményeink ad oculos demonstrálják egyszersmint az emberi acut halálesetek okait is. Am ezeknek az eseteknek nem csupán izolált jelentősége van, mint eddig látszott. A salvarsandichlorhydrat viselkedése az élőszervezetben csak gradualis tekintetben különbözik más, manapság a salvarsan therapiában kiterjedten alkalmazott praeparatumok viselkedésétől. Szövettani vizsgálataink ezt kétségtelenül bebizonyították. Ennek megfelelőleg

ezek a praecipitatióra kevésbé hajlamos derivatumok aequivalens concentratiojú oldatban általában könnyebb lefolyású muló zavarokat: angioneuroticus symptomákat okoznak. Nézetünk szerint a statisztika megmutatja, hogy ezeket a könnyebb zavarokat csak úgy a humoralis praecipitatio váltja ki, mint az emboliás tüneteket a dichlorhydratnál.

Fontos adatokat találunk Milian-nál. Szerinte a salvarsan savanyú oldatban majdnem mindig (80%-ban) congestiv nitritoid crisist okoz; alkalizált salvarsan ezzel szemben csak mintegy 10%-ban, de elégtelen alkalizálás esetén emelkedik a százalékszám. Szerinte célszerű alkali felesleggel készíteni az oldatot. Neosalvarsan mintegy 5%-ban váltott ki crisist, levegőn állott oxydált neosalvarsan oldatok gyakrabban okoztak crisist. E rendkívül érdekes statisztikát, mely e tünetmények egyik legjobb ismerőjétől származik, még a következő adatokkal kell kiegészítenünk. Általánosan ismeretes az, hogy az ezüstsalvarsan (Höchst) rendkívül hajlamos arra, hogy angioneuroticus crisist okozzon, s amint Pinkus⁴⁹⁾ megjegyzi, ha az óvatossági rendszabályokat nem tartják be, „majdnem bizonyosan“ fellép az injectio kapcsán az angioneuroticus tünetcsoport. Éppen ezért részesült tudvalevőleg kedvező fogadtatásban a Kolle-féle neo-ezüstsalvarsan (Höchst), amely sokkal kevésbé hajlamos arra, hogy crisist okozzon. Ezekből az adatokból kitűnik, hogy embernél az angioneuroticus heveny zavarokat viszonylag leginkább éppen azok a derivatumok váltják ki, melyek kísérleteink szerint erősen praecipitálnak a vérben és ennélfogva heveny shock-ot okoznak; sőt még a mikroszkoposan kimutatott gradualis különbségek is visszatükröződni látszanak és az a tény, hogy leginkább éppen a salvarsanchlorhydrat és az ezüstsalvarsan hajlamosak congestiv crisist okozni, nagy mértékben valószínűvé teszi elméleti feltevésünket.

Most lássuk, hogy viszont azok a derivatumok, illetőleg salvarsan oldatok, amelyek állatkísérleteink szerint a vérben nem szenvednek rapid dispersitas csökkenést, illetőleg csak jelentéktelenül praecipitálnak, hogyan viselkednek embernél heveny melléktünetek szempontjából? Teljes összhangban theoreticus feltevésünkkel a klinikai jelentések, amelyek ezen derivatumok, vagy oldatok használatáról szólanak, alig emlékeznek meg acut zavarokról, sőt bizonyos injectiókat illetőleg külön ki-

emelik a hevenyzavarok feltűnő elmaradását és részben ezen az alapon ajánlják az illető praeparatumot, vagy specialisan készült oldatot a gyakorlat számára. Ami pl. a sulfoxylsalvarsant illeti, *Fabry* megjegyezte, hogy ez a salvarsan nemcsak az állatkísérletek szerint, hanem embernél is a legjobban tűrhető salvarsannak mutatkozott és azt paciensek, még hozzá paralyticus egyének „giganticus adagokban” is simán tűrték. *Pomaret* cukorsalvarsan készítményét: az eparséno-t éppen azzal a jelszóval ajánlotta a gyakorlatnak, hogy ennek a praeparatumnak minimalis a hajlandósága arra, hogy nitritoid crisist váltson ki. *Fleig*,¹⁾ majd különösen *Duhot* inaugurálta azt az eljárást, hogy az arsenobenzol oldatok intravenás injectiohoz hypertoniás cukor (szőlőcukor, tejcukor) oldatokkal készíttessenek és az ilyen oldatok javult tolerabilitását több arsenobenzolderivatumra vonatkozólag kiterjedt klinikai tapasztalatok erősítik meg. „Vor allem konnte festgestellt werden, dass die akuten Shockwirkungen, wie sie gelegentlich nach intravenösen Injektionen besonders von Altsalvarsanlösungen beobachtet werden, bei Verwendung von hypertonischen (20-bis 80% -igen) Zuckerlösungen nur selten zur Beobachtung kommen“ (*Schlossberger*⁴⁾).

Igen érdekesek *E. Fr. Müllernek*⁶⁴⁾ egy, a paralysis és tabes terapiájába újabban bevezetett arsenicáliara: a *tryparsamidra* vonatkozó adatai. Ennek a szernek az intravenás injectioja nem vált ki a vegetatív idegrendszer részéről reactiot és a salvarsannál fellépni szokott heveny zavarok hiányoznak teljesen, sőt *E. F. Müller* és *Petersen* által a salvarsannál és neosalvarsannál kimutatott normalis reactioja a szervezetnek: a *splanchno-peripheriás egyensúly* (*E. Fr. Müller*) eltolódása is hiányzik. Szerinte ennek az eltérésnek az oka az, hogy a tryparsamid ellentétben a salvarsanokkal nem lép szoros kapcsolatba a szervekkel az intravascularis injectio után; amit mutatna az, hogy ez az arsinsav származék már 24 óra alatt majdnem teljesen kiválasztódik a szervezetből és emellett a tryparsamid tükröz a vérben, az injectiot követő időben, nem száll rohamosan alá. Amit *E. Fr. Müller* körülír azzal a határozatlan kifejezéssel, hogy a befecskendett szer „kapcsolatba lép a szervekkel”, azt mi már határozottabban definiálhatjuk. A salvarsan derivatumok rapid lehorgonyozódása a splanchnicus területén zsigeri szervekbe, amint azt vizsgálataink exact módon kiderítették,

reticuloendothelialis halmozódás útján történik. az arsenoben-zol humoralis dispersitás-csökkenésének folyamányaképpen. Miután a tryparsamidnál humoralis praecipitatio stabil chemiai szerkezete és physico-chemiai caractere folytán nem jöhet létre, nyilvánvalóan ez a praeparatum nem halmozódik fel a reticuloendothelben olyanformán, mint a salvarsan. Ezt szépen mutatják szerintünk a Müller által is idézett Fordyce és munkatársai patkányokon végzett quantitativ arsen meghatározásai is. Fordyce, Rosen és Myers⁶³⁾ adatai szerint pl. a salvarsan intravenás injectioja után rövid idő múlva a májban, lépben, hatalmas arsenmennyiségek jelennek meg, ellenben tryparsamidnál e szervek arsen tartalma alacsony niveaun mozog. Így a dosis tolerata és toxica határán levő adagok intravenás befecskendése után salvarsannal a májban a maximalis arsen tartalom 100 gr. száraz anyagra számítva a 100 mgr.-ot is meghaladta, míg ugyanakkor tryparsamidnál az arsen tartalom 25 mgr. körül volt. Látjuk tehát, hogy ez az arsinsav származék, mely a vérben nem praecipitál és reticuloendothelialisan nem halmozódik — legalább is gyors tempóban és jelentékeny mértékben kétségtelenül nem — intravenás injectio után nem vált ki heveny reactiot.

Most térjünk át arra, hogy milyen következtetéseket vonhatunk le a különböző salvarsan derivátumoknak a therapias gyakorlatban szokásos adagolás-módjából és azokból az óvatossági rendszabályokból, amelyek beváltak arra a célra, hogy a heveny zavarokat csökkentsék, illetőleg megakadályozzák.

Empiricus tapasztalatok, melyekre különösen az angioneuroticus tünetcsoportot provocálni annyira hajlamos ezüst-salvarsannak a therapiába való bevezetése kapcsán bőséges alkalom nyílt, csakhamar rávezettek arra, hogy az angioneuroticus tünetcsoport fellépését befolyásolja az alkalmazott oldat töménysége és az injectio sebessége. Általános tapasztalat mutatta, hogy ha elegendőképpen hígították a praeparatumot és lassan végezték az injectiót, az angioneuroticus crisisek gyéribben és enyhébben mutatkoztak. Milian szerint is sokat kell a túlságosan concentrált oldat és a túlságosan gyors injectio rovására írni és ő is erős hígítást és lassú, fractionált fecskendezést ajánlott. Ezek az óvatossági rendszabályok annyira meggyökeresedtek a gyakorlatban, hogy ma már a különböző gyá-

rák által forgalomba hozott készítmények használati utasításai-ban is ott találjuk az intést az injectio lassú eszközlésére és megvan jelölve az a concentratiós határ, amelyet nem tanácsos az illető készítménynél túllépni.

Kérdés már most, hogy a concentratio és az injectio sebességének a befolyása az angioneuroticus crisis kifejlődésére nem tökéletes analogonja-e e tényezők hasonló értelmű szerepének a kísérleti anaphylactoid arsenobenzol-shock-nál? A concentratio és az injectio sebességének befolyása az egér heveny salvarsan mérgezésénél, amint azt kimutattuk: a humoralis praecipitatioval függ össze és shock tünetek kifejlődésében azért jön létre változás, mert a concentratio és a sebesség szerint a praecipitatio a vérben egyszer durvább formában folyik le és a vérkeringésbe az időegységben nagyobb mennyiségű praecipitatum tódul be, másszor viszont, fordítva áll a dolog. Leginkább azoknál a derivatumoknál veszedelmes a concentrált oldat és a gyors injectio, amelyek legintensivebben praecipitálnak a vérben, ellenben más derivatumoknál ezek a tényezők nem fontosak és ez utóbbi derivatumok éppen azok voltak, amelyek a vérben alig, vagy egyáltalán nem praecipitálnak. Ám de mivel lehessen igazolni ezt a tényállást az emberre vonatkozólag? Állatoknál úgy mutattuk ki, hogy különböző derivatumok toxicus adagaival sorozatos kísérleteket végeztünk — persze efféléről embernél nem lehet szó. Mégis úgy látjuk, hogy van olyan nyom, amelyen biztosan haladhatunk, mert tulajdonképpen úgy áll a dolog, hogy számunkra az experimentum crucist a salvarsan therapia gyakorlata már óriási emberanyagon elvégezte. Ennek megállapítása végett elég végigtekintenünk az általunk vizsgált különböző salvarsankészítmények intravenás adagolás módja terén gyakorlatban levő szokásokat.

Salvarsandichlorhydrat. Salvarsan oldatot alkalizálás nélkül a tapasztalás szerint csak infusio alakjában, igen nagy hígításban (pl. *Mestschewsky*⁹⁰⁾ szerint 0.1 gr.-ra 100—125 cm³ hígító folyadék) szabad adni, különben angioneuroticus tünetek (v. ö. *Milian*¹⁸⁾), illetőleg súlyos, vagy halálos arsenobenzol-embolia jelentkezik.

Ezüstsalvarsan. Ennél a derivatumnál is viszonylag híg solutio készítése a szabály; erre a gyakorlatra az angioneuroticus symptoma csoportok gyakori fellépése kényszerítette a

dermatologusokat. Sok szerző számolt be arról, hogy mikor áttértek hígabb oldatra, a heveny zavarok többé nem, vagy alig mutatkoztak. *Pinkus*⁴⁹⁾ szerint a hígítás foka legyen legalább is 30—50 cm³ víz, ha kisebb, mint 10 cm³ 0.1 gr.-ra, már könnyen jöhet angioneuroticus tünetcsoport. Figyelemre méltó, hogy *Notthafft*,⁶⁶⁾ *Mock*⁶⁷⁾ és mások ennél a készítménynél *infúziót* ajánlottak (120—200 cm³ oldószer); ez saját vizsgálataink alapján is logikusnak tűnik fel, mert az ezüstsalvarsan (legalább is a kísérleti állatoknál) még az alkalizált salvarsannál is hajlamosabb a humorális praecipitatoria.

Alkalizált salvarsan. Szintén infusio alakjában alkalmazzatik. Tettek kísérletet arra, hogy koncentráltabb oldatokat alkalmazzanak és a concentratio növelése itt kétségtelenül nem annyira veszélyes dolog, mint a nem alkalizált salvarsannál, de nagyobb adagoknak injectio alakjában való administrálásánál itt is kedvezőtlen tapasztalatokat tettek (*Zimmern*⁶⁸⁾ és mások). Theoreticus feltevésünk értelmében az állatkísérletek szerint ez a priori várható, mert az alkali só is ugyanúgy viselkedik a vérben, mint a chlorhydrat s csak gradualis különbség van. A gyár utasítása szerint is, ha valaki koncentráltabb oldatot akar injiciálni, neosalvarsant vegyen.

Neoezüstsalvarsan. A gyár adatai szerint „általában elegendő 15—20 cm³ vízben oldani”; voltak, akik nagyobb hígítást tartottak helyesnek. A gyár adata szerint „durch Anwendung stärker verdünnter Lösungen und langsame Injektion lässt sich der angioneurotische Symptomenkomplex fast immer vermeiden“.

Neosalvarsan. Leginkább koncentrált oldatokban alkalmazzák. A dosist 10 cm³ vagy még kevesebb vízben oldják fel. A megfelelő amerikai gyártmánynál (neorsphenamine) is *Schamberg* 5 cm³ oldószert ajánlott. A neosalvarsannal rokon olasz praeparatumnál a *neoiacol*-nál az előállító intézet szerint az intravenásan befecskendezendő oldat általában lehet erősen koncentrált és lehet 3—5, vagy akár csak 2 cm³ vizet venni minden tetszésszerű adagra. *Milián* a nitritoid crisis elkerülésére minden egyes ctgr. neosalvarsanra 1 cm³ vizet ajánlt; mindazonáltal megállapítható, hogy a gyakorlat különböző országokban egymástól függetlenül rájött arra, hogy erősen con-

centrált oldatok is adhatók, tehát a toxicitás fokozódása nem lehet valami feltűnőbb.

Sulfotreparsenan. Az adatok lényegében véve ugyanazok, mint az előbbi derivatumnál.

Eparséno. Miután ezt a készítményt általában intramuscularisan alkalmazzák, a praxis nem szolgáltat adatokat az intravenás adagolásra vonatkozólag.

Sulfoxylsalvarsan. Általában a kereskedelembe kapható kész 5%-os oldatot injiciálják s emellett a tolerancia, az akut tünetek szempontjából kitűnő. *Sioli*,⁶⁹⁾ *Fabry*⁶²⁾ és mások még 0.8 gr.-os adagok után sem láttak heveny intolerancia tüneteket. Sőt eleinte 10 és 20%-os oldatokat is alkalmaztak és a klinikai jelentésekből nem tűnik ki az, hogy feltűnőbb módon jelentkeztek volna heveny melléktünetek.

Arsalyt. Ez a praeparatum szintén erősen koncentrált *Giemsa*-féle oldatban volt használatban. *Giemsa*⁷⁰⁾ azt írta elő, hogy intravenás injectio számára 0.25 gr. substantiából 5 cm³ oldat készíttessék.

A felsorakoztatott adatokból kitűnik, hogy az egyes salvarsanfészeségek az embernél meglepő mértékben hasonlóan viselkednek és hasonlóértelmű különbségeket mutatnak, mint mutattak egérkísérleteinkben. Azon praeparatumok (sulfoxylsalvarsan, arsalyt, eparséno), amelyek egereknél az injectiot követő időben nem praecipitálnak a véráramban és ennél fogva heveny shock-ot nem okoznak, a statisztikai adatok szerint embernél nem hajlamosak arra, hogy heveny zavarokat váltsanak ki. Ugyanezeket a derivatumokat az egerek koncentrált oldatban is eltűrték s ez szintén azon alapul, hogy a vérben nem praecipitálnak. A most előterjesztett adatokból kitűnik, hogy embernél ebben a tekintetben is hasonlóképen áll a dolog. Ezeket a derivatumokat a paciensek koncentrált oldatban nem tűrik rosszabbul, mint híg oldatban, különben a praxis nem alkalmazná azokat koncentrált oldatokban. Ha ezek a praeparatumok az ember vérkeringésében praecipitálnának, bizonyosan nem lehetne azokat ilyen tömény oldatokban alkalmazni. A neosalvarsannál egérnél már szokott előfordulni kisértékű praecipitatio a vérben, igen kisértékű praecipitatio a sulfotreparsenan-nál is; ennek megfelelőleg, különösen az előbbi, már válthat ki shock tüneteket. A neosalvarsan, amint a *Roth* kísérleteiből kimutattuk, pat-

kánynál azért nem okoz rendszeresen heveny shock tüneteket, szemben a salvarsannal, mert viszonylag kevésbé hajlamos praecipitációra. A statisztika szerint embernél is viszonylag ritkán okoz angioneuroticus zavarokat. A párhuzamosságnak megfelelően koncentrált oldatokban is lehet alkalmazni, bár *Milian* szerint hígabb oldatoknál kevésbé jöhet létre angioneuroticus crisis. Hasonlóképpen viselkedik a sulfotreparsenan. Most következnek a neoezüstsalvarsan, az alkalizált salvarsan, az ezüstsalvarsan és a savanyú salvarsan, amelyek a sorrend szerint, mind erősebben és erősebben praecipitálnak az egér vérében. Következésképpen ugyanezen sorrendben növekedik a hajlamoság arra, hogy az állatot heveny shock által megöljék, különösen, ha koncentrált oldatban alkalmaztatnak, — vagy ami ehhez hasonló befolyású: tulságosan sebesen injiciálnak. A savanyú salvarsan oldatot rendkívül erős shock hatása miatt egérnél nem is lehet egyszerre aequivalens nagyságú adagban beadni, mint a többi derivatumot. Embernél pedig látjuk, hogy ezek a derivatumok és éppen elsősorban éppen az ezüstsalvarsan és még inkább a salvarsan chlorhydrat, heveny anaphylactoid zavarokat okoznak, különösen ha a specialis technikai rendszabályokat nem követik. A gyakorlatban ezeket a készítményeket nagyobb mennyiségű oldószerben injiciálják, vagy éppen infúsiók alakjában alkalmazzák. A tömény oldatok rossz szul türetnek, különösen sebes injectio mellett, fellépnek az akut anaphylactoid zavarok, sőt a savanyú salvarsan oldatoknál esetleg heveny, halálhoz vezető salvarsanembolia.

3. Humoralis arsenobenzol-praecipitatio szerepe a heveny „anaphylactoid” zavarok kiváltásában.

Ezen adathalmazból kitűnik, hogy azokat a toxicitási kísérleteket különböző salvarsan derivatumokkal, amelyeket mi egereknél kapcsolatban mikroszkopikus vizsgálatainkkal elvégeztünk, embernél már tulajdonképpen elvégezte a gyakorlat s az eredmények félreismerhetetlenül összevágának a mi kísérleti eredményeinkkel. Az állatkísérletekben mutatkozott szabályszerűségeket mind a humoralis praecipitatióból vezettük le. Most, hogy embernél ugyanezen szabályszerűségekkel kerülünk szembe, nem tudunk más következtetésre jutni, mint arra, hogy

a heveny jelenségek az injectio nyomán embernél is, analog módon humoralis praecipitatio folyamatokkal függenek össze. E feltevés értelmében a tárgyalt összefüggések és megegyezések egész complexumat meglehetne magyarázni.

Azok az adagolási szokások és specialis technikai szabályok, melyeket különböző salvarsan készítmények intravenás alkalmazásánál a gyakorlatban követnek, tisztán empiricus eredetűek. Két tendentia ütközéséből alakultak ki ezek a gyakorlati elvek: egyfelől a gyakorlat mindig arra törekedett, hogy a kezelést minél egyszerűbbé és kényelmesebbé tegye; másfelől a betegek szervezete mindig tiltakozott, ha a szert megmennytelenítő formában adták be. Nem elméleti szempontok voltak, amelyek ide vezettek. Ami praecipitatio elméletünknek a nézőszögéből azonban ezekben a gyakorlati elvekben határozott rendszer és észszerűség nyilvánul meg és abban, hogy a gyakorlat éppen úgy jár el, mint ahogyan az theoriánk szempontjából megengedhetőnek, vagy célszerűnek látszik, látjuk éppen legfontosabb bizonyítékunkat.

Az emberi therapia adatait eddig ebben az irányban nem lehetett értékesíteni, mert ezen adatok jelentősége és vonatkozásai eddig homályban voltak. *Tudomásunk szerint ezekre az összefüggésekre, amelyeket az előzőkben megvilágítottunk, még nem is hívták fel a figyelmet.*

Visszatérve azon kérdésre, melyből kiindultunk, hogy miképpen függenek az acut anaphylactoid zavarok embernél a salvarsan praeparatumok, illetőleg salvarsan oldatok kvalitásától? — azt a feleletet kell adnunk, hogy *ezeknek a heveny zavaroknak a kiváltásában döntő szerepe van a humoralis salvarsan praecipitationak. Azok a különbségek, amelyek az egyes derivatumok, illetőleg oldatok között ebben a tekintetben mutatkoznak: a humoralis praecipitatio különbségeire vezetendők vissza.*

A humoralis salvarsan praecipitatio azonban csak egyik eredője az intravenás injectio (infusio) után fellépő heveny tünetcsoportnak, *emellett determináló befolyással van a heveny melléktünetek jelentkezésére a kérdéses egyén specialis reakcióképessége.* Ismeretesek Milian érdekes megállapításai a nitritoid crisis fellépése és endocrin zavarok vonatkozásairól és az adrenalin fontos szerepe. E. Fr. Müller azt találta, hogy azok a

paciensek, akik salvarsan után angioneuroticus symptoma complexumot kaptak, a *Widal*-kísérletben is (leucocyta zuhánás orális tejbevitel után) pozitív reagáltak. *Müller* ebben egy vegetatív idegrendszeri zavar jelét látja, amely szerinte az angioneuroticus symptoma csoport oka.

Felfogásunk támogatására még felhozhatjuk azt, hogy különböző colloidok, illetve suspensiok intravenás befecskendezése után, abban az esetben, ha azok raktározás stb. következtében szemcsenagyobbodást szenvednek (Kornvergrößerung) vagy eo ipso *durva dispersitásúak*, egyes egyéneknél heveny zavarok lépnek fel, amelyek az angioneuroticus tünetcsoporthoz hasonlíthatnak. Ilyen feltételek mellett heveny zavarokat észleltek a vérmennyiség-meghatározásnál használt colloidalis festékeknel (*Seyderhelm* és *Lampe*⁷²), phlogetan-nál, colloid-ezüstnél, oleokoniol-nál (saját tapasztalatunk), tus-nál (saját tapasztalatunk), bilirubin-nál (*Eilbott*⁷³) stb.

Egérnél vagy patkánynál a humoralis arsenobenzolpraecipitatum a szervekben kétféle formában megtapadva található meg az intravenás injectio után: arsenobenzol-embolusok és a reticuloendothelben fölhalmozott szemcsék alakjában. Ma még nem tudunk felelni arra, hogy vajon, mikor embernél az intravenás salvarsaninjectiók anaphylactoid reactiót provocálnak, mindig szerepel-e *embolusképződés* a tüdőben vagy azon túl eső szakaszán a circulationnak, pl. az agyban? Az egérnél a heveny shock-ért mindenesetre elsősorban az embolusokat kell felelőssé tennünk. Az egérnél fennálló viszonyokból azonban nem tanácsos következtetést vonni az emberre. Az egér (és a patkány) vegetatív idegrendszere különféle, a negatív idegrendszerre ható mérgekkel szemben kivételesen refractaer. Sajnos, nincsenek ismeretek arra vonatkozólag sem, hogy *embernél milyen tüneteket válthat ki az, ha a reticuloendothel phagocytakészülékét hirtelen nagy mennyiségű idegen anyag árássza el*, mint azt föl kell tételezni bizonyos salvarsanoldatok intravascularis applicatiojával kapcsolatban. Az anaphylaxiás shock elméletében szerepelt az a gondolat (*P. Schmidt*²⁶), ²⁷ és mások), hogy lepedékképződés és hasonló folyamatok az érendothelen szerepet játszanak a shock kiváltásában. Különösen a salvarsanok therapiás alkalmazása tüdőgangraena eseteiben, amely esetek gyakran kerülnek

boncolásra, esetleg éppen röviddel az intravenás salvarsan-injectio után, elég alkalmat nyújt arra, hogy arsenobenzol módszerünk segítségével meg lehessen majd vizsgálni, hogy embolusképződés az erekben embernél mennyiben szokott létrejönni a ma használatos arsenobenzol készítményeknél.

4. A histochemiai vizsgáló-módszer és az azzal elért eredmények gyakorlati értékesítésének lehetőségei.

Vizsgálataink eredményei alapján néhány gyakorlati vonatkozású következtetést vonhatunk le.

Láttuk, hogy a toxicitás szempontjából mekkora fontosságú tényező az arsenobenzol derivatum praecipitatioja a vérben. Módszerünk segítségével ezeket a praecipitációs reakciókat directe a szervezetben lehet vizsgálni. Vizsgálatainkból az is kiténik, hogy az arsenobenzolok „méregtelenítése“, azok a sikerek, amelyeket *a modernebb salvarsan készítmények jelenének a salvarsan készítmények előállítása terén, elsősorban azon alapulnak, hogy a méregtelenített készítménynél a humoralis praecipitatio nem játszik jelentékeny szerepet.* Mikrotechnikai reakciónk segítségével bármely arsenobenzolnál, amely egyáltalában adja a reactiot, könnyedén lehetne végezni vizsgálatokat arra vonatkozólag, hogy miképpen lehet a praecipitációt a vérben megszüntetni, illetőleg a jelentéktelenig lecsökkenteni és ezáltal méregteleníteni. Vagy meglehet vizsgálni, hogy bizonyos anyagok mennyiben gátolják az arsenobenzolok praecipitációját és célszerűen lehetne alkalmaznia reactiót arra, hogy a gelatinához hasonlóan jó méregtelenítő anyagok talál-tassanak. A toxicitas vizsgálatok eddigi módja mellett, a kutatás kevésbé mérgező hatású arsenobenzol praeparatumok után, mondhatni vakon haladt előre, mert nem volt tudomása arról, hogy feladata elsősorban az, hogy a praecipitációt a vérben kiküszöbölje és arról, hogy ezen praecipitációs reakciónak mi a mechanizmusa.

Vizsgálataink eredményéből logicusan következnek a következő gyakorlati irányelvek arsenobenzol készítmények méregtelenített alkalmazására, illetőleg heveny mérgezőhatás tekintetében kedvezően viselkedő derivatumok előállítására:

1. Újabb therapiás arsenobenzol vegyületek előállításánál

egyik törekvés az kellene hogy legyen, hogy olyan vegyületek állíttassanak elő és próbáltassanak ki, amelyek hydrolysisra nem hajlamosak, s amelyekből stabil szerkezetük révén egykönnyen nem hasadhat le nehezen oldható arsenobenzol componens, specialisan éppen azon hatások alatt, amelyeknek az arsenobenzolok a szervezetben kivannak téve. Ennek a követelménynek az eddigi készítmények közül a sulfoxylsalvarsan, az eparséno és az arsalyt eléggé megfelelnek. Éppen ezen három készítmény, amely egyéb tekintetekben: így a chemiai szerkezet, a therapias hatás, a kiválasztás időbeli viszonyai stb. tekintetében annyira különböznek, mutatja, hogy az arsenobenzol vegyületek különböző categoriákban lehetne olyan vegyületeket találni, amelyek a kívánt követelménynek megfelelnek. Pl. valószínű — amint arra már utaltunk — hogy az arsalyt-on kívül még más szerkezetileg a m-diaminok közé tartozó arseno-vegyületek is hasonlóképpen viselkednének a szervezetben, mint ez a vegyület, azaz a vérben nem képeznének praecipitatumot.*) Ami magát az arsalyt-ot illeti, *Giesma* véleménye szerint (privát közlés) ennek a készítménynek a forgalomba hozatalát időelőtt és indokolatlanul szüntették be; mindenesetre minket is meglep az, hogy ez a készítmény, amely állat kísérleteinkben igen kedvező sajátságokat árult el, nevezetesen acut anaphylactoid shock hatása e vizsgálatok szerint nincsen, olyan hamar letűnt a gyakorlatból.

2. Vizsgálataink eredményei nyomatékosan utalnak arra, hogy embernél is tétessék kísérlet salvarsan derivatumok méregtelenítésére gelatinnal. Egyelőre ajánljuk ca. 4% gelatin tartalmu oldatok kipróbálását dinatriumsalvarsan, ezüstsalvarsan és neoezüstsalvarsannál. Ha a méregtelenítésnek ez a módja embernél is beválna, esetleg kísérletet lehetne tenni arra, hogy az egyszeri adagok nagysága fokoztassék, továbbá arra, hogy concentráltabb oldatok alkalmaztassanak, ami az ezüstsalvarsannál és az Altsalvarsannál különösen fontos volna, mert a nagy folyadék quantumoknak injectioja vagy infusioja körülményes. Nem tartjuk valószínűtlennek, hogy ezzel az eljárással az ezüstsalvarsant, a legintenzívebb hatású arsenobenzol készítményt

*) Arsalytot, amely a kereskedelemben nem kapható, *Giesma* prof. volt szíves átengedni vizsgálataink számára. A vizsgált készítmény „Arsalyt“, „Hoechst“ Op. Nr. 4. jelzésű, 1915-ből származó oldat volt.

épp oly símán lehetne alkalmazni, mint újabb „méregtelenített” praeparatumokat.

Egereknél gelatiná hozzáát az injiciált salvarsanoldathoz az embolusképződést teljesen meggátolja, órák, hosszaiq pedig reticuloendothelialis halmozás sem mutatkozik. Nincs kizárva, hogy embernél ennyire erős hatás nem fog mutatkozni, mivel a gelatinás salvarsan-oldat itt viszonylag nagymennyiségű vérrel keveredik el a szervezetben. Mindazonáltal valószínűnek tartjuk, hogy a kedvező hatás embernél sem fog elmaradni.

Másfelől figyelmeztetnünk kell arra, hogy a gelatinát bizonyos más salvarsanoknál nem észszerű alkalmazni, sőt talán ez káros is lehet, mert amint kimutattuk, a gelatiná bizonyos derivatumoknál megfordítva hat: éppen elősegíti a praecipitációt. Gelatinával próbálkozni embernél csak azon arsenobenzolkészítményeknél tartjuk indokoltnak, amelyeknél in vitro kifejezett védő colloidthatást lehet tapasztalni és ez a praecipitációt gátló hatás kísérleti állapotoknál, arsenobenzol kimutatására való histochemiai módszerünkkel végzett próba tanúsága szerint in vivo is érvényesül.

VII. Retentio, cumulatio és szöveti arsenobenzol-kép különféle származékoknál.

Szövettani vizsgálataink arsenobenzolok mikroskopos kimutatására szolgáló módszerünkkel bizonyos tekintetben világosságot derítettek a salvarsan derivatumok retentiojának, illetve cumulatiojának közelebbi viszonyaira is.

Készítményeink szemmel láthatóan demonstrálják azt, hogy a salvarsan derivatumok egy részénél a befecskendezett mennyiség egy jelentékeny hányada a testben praecipitatum alakjában kiválik, ilyen alakban a szervekben megtapad és csak lassanként tűnik el azokból. Egereknél és patkányoknál, intravenás injectio esetén az arsenobenzol rögzülése a szervekben főképpen kétféle formában történik: a praecipitatum részint arsenobenzol-embolusok alakjában fennakad az erekben, részint reticuloendothelialis sejtekben halmozódik fel.

A salvarsan-monomethansulfinsavasnatriumnál és a salvarsan-dimethansulfonsavasnatriumnál specialis halmozási vi-

szonyokat találtunk, mely egy harmadik halmazási lehetőséget mutat: ezek a derivatumok ugyanis igen nagy mértékben kötnek meg a kötőszövetben.

Ezúttal csak a praecipitatum alakjában történő cumulatio jelentőségét vizsgáljuk. A cumulationak ez a módja embernél is kétségtelenül megvan; neoezüstsalvarsant illetőleg már embernél is szövettanilag igazoltuk, hogy intravenás injectio után reticuloendothelialis halmozódás jön létre.

Tekintettel arra, hogy egérnél és patkánynál milyen hatalmas mennyiségű arsenobenzolt találunk a reticuloendothelben felhalmozva és az erekben embolusok alakjában és tekintettel arra, hogy e helyeken az arsenobenzol mennyisége csak napok folyamán lassan-lassan fogy, — kimondhatjuk, hogy legalább is *ezeknél a kísérleti állatoknál a reticuloendothelialis halmozódás s az ezzel kapcsolatos embolusképződés döntő szerepet játszik arsenobenzolok cumulatiojánál. Bizonyos arsenobenzoloknál a befecskendett mennyiségnek, némely derivatumnál becslésünk szerint a túlnyomó része, a reticuloendothelben és a hajszálerek lumenében időzik praecipitált alakban.* Egérnél (nagy adagok befecskendezésével kapcsolatban tett észleleteink szerint) az embolusok az erekben kb. három nap alatt liquidálódnak, ellenben a reticuloendothelialis depot, különösen a máj Kupffer-sejtjeiben, sokkal lassabban fogy. Pl. egérnél $\frac{1}{230}$ gr. neoezüstsalvarsan intravenás befecskendése után hat nappal a májban még jelentékeny mennyiségű salvarsant találtunk felhalmozva. $\frac{1}{300}$ gr. mononatriumsalvarsan befecskendése után 11 nappal a máj reticuloendothel sejtjeiben még elég sűrű finom arsenobenzol szemcsézetet láttunk. Kétségtelennek látszik, hogy *a szervezetben éppen a reticuloendothel és különösen is a Kupffer-sejtekben marad vissza legtovább arsenobenzol,* nemcsak ezen állatoknál, hanem az embernél is, mert az arsenobenzol praecipitatum peptisatioja a sejtekben csak lassan halad előre. Ha már most az újabb injectiok olyan időközökben következnek, amely időközök nem elegendők arra, hogy a reticuloendothelialis raktár teljesen kiürüljön, akkor előbb-utóbb cumulativ mérgezés kell, hogy kifejlődjön. Vizsgálataink arra mutatnak, hogy a szükséges intervallumok nagyságát elsősorban épen a *reticuloendothelialis* halmozódási és kiürülési viszonyok szabják meg. Egérnél, vagy patkánynál legalább az injectio után na-

pok múlva, lassanként kiürülő arsennek a forrása minden kétséget kizárólag a belső reticuloendothelialis depot.

Azon tapasztalataink alapján, amelyek állatoknál a reticuloendothelialis salvarsan depot-ok kiürülésének időbeli viszonyaira vonatkoznak, továbbá a neoezüstsalvarsannak emberi májban kimutatott jelentékeny halmozódása alapján következtetve, valószínűnek tartjuk, — kizártnak semmi esetre sem — hogy bizonyos salvarsanok esetében a szokásos salvarsan-kurák folyamán is progressív salvarsan cumulatio jöhet létre a reticuloendothelialis rendszerben. Vizsgálataink szerint erről szó leginkább salvarsandichlorhydratnál, ezüstsalvarsannál és alkalizált salvarsannál lehet.

Vizsgálataink szerint a salvarsan chlorhydratai és natrium sói és az ezüstsalvarsanok azok a derivatumok, melyek sok praecipitatumot képeznek a vérben és nagymértékben halmozódnak fel a reticuloendothel sejteiben. Ezeknél a derivatumoknál tehát fontos szerepet kell hogy játszon a cumulatio szempontjából a praecipitatum alakjában való salvarsan retentio a reticuloendothelben.

Azon összetüggések alapján, amelyet az arsenobenzol derivatumok vegyi szerkezete és a szervezetben való praecipitatioja között megállapítottunk, kimondhatjuk, hogy valamely arsenobenzol derivatum abban az esetben fog jelentékeny mértékben visszatartatni a szervekben, különösen a reticuloendothelben és abban az esetben fog hajlamos lenni arra, hogy ezen az alapon többszörös injectio esetén cumulatio, cumulativ mérgezés, vagy halál következze be, hogyha az illető derivatum erősen hydrolysal amiatt, hogy az arsenobenzol componens relatív gyege sav, illetőleg basis.

A cumulatioóra hajlamos salvarsanoknak egy nevezetes typusa a sulfoxylsalvarsan. Eddig ezt a derivatumot a cumulatio szempontjából együvé sorozták a többi szóban forgott salvarsannal (v. ö. *Schlossberger*) és úgy látszik nem vették észre azt, hogy ennek a derivatumnak cumulatio mechanizmusa egészen különböző amazokétól. Arsenobenzol reactionkkal kimutattuk, hogy ez a derivatum a reticuloendothelben csak minimális mértékben halmozódik. A sulfoxylsalvarsan nem a reticuloendothelben képez belső depot-t, hanem valószínűleg a vérben, állatnál és embernél egyaránt.

A szöveti depot-k arsenikáliát tartanak vissza, amely azután lassanként felszabadulva távolhatásokat fejthet ki. Az, hogy ilyen távolhatásoknál a reticuloendothelbén felhalmozott salvarsan szerepel, bizonyos esetekben kétségtelen. Pl. *E. Fr. Müller*,⁶⁴⁾ a *Fordyce* és munkatársai exact arsenmeghatározásai alapján érdekes fejtegetések kapcsán rámutatott arra, hogy ha egy salvarsan-kúra folyamán dermatitis lép fel, a vér arsen tartalma hirtelen megcsappan ugyanakkor, mikor a bőrben jelentékeny mennyiségű arsen halmozódik fel (lásd még *Silberstein*⁷⁴⁾ ugyanis a bőr a vérből magába veszi az arsent. A dermatitis nélkül, simán lefolyó esetekben a vér arsentükre még sokáig elég magas szinten tartja magát, miközben állandóan folyik az arsenikalia kiválasztása; tehát *Müller* szerint a vérben az állandó arsentartalom forrása, amelyből dermatitis fellépése esetén a bőrben felhalmozódó As származik, a belső szervdepot-kból folytonosan felszabaduló arsen kell, hogy legyen. *A mi vizsgálataink eredményei alapján, tehát aligha fogunk tévedni, ha azt mondjuk, hogy mikor azon kúrák folyamán, amelyekre ezek az arsenmeghatározások vonatkoznak, dermatitis lépett fel, akkor a reticuloendothelialis rendszerből származó arsen halmozódott fel a bőrben.* Azt, hogy ezen a bőrben jelentékeny mértékben felhalmozódott arsennek a salvarsan dermatitissnél fontos szerepe van, nehéz volna kétségbe vonni.

*Wechselmann, Lockemann és Ulrich*⁷⁵⁾ arsenmeghatározásaik alapján azt a véleményt formálták, hogy salvarsan ártalmak és különösen dermatitis jelentkezése összefügg a vér magas arsentartalmával. A vér arsentartalma az intravenás injectio utáni napokban, individuumok szerint és specialisan a vese az- időszerinti funkcióképességétől függően, nagy ingadozásokat mutat. Emellett azonban a szerzők nagy súlyt helyeznek a különböző praeparatumok közti különbségekre. Szerintük a sulfoxylsalvarsannál és az ezüstsalvarsannál azért észleltek feltűnően sok dermatitist, mert ezen derivatumok intravenas injectioja után, a vér arsentartalma huzamosan magas szintén mozog.

Általános nézet szerint a sulfoxylsalvarsan kezelés kapcsán az első időben azért fordult elő olyan sok dermatitis, mert az intervallumokat igen kicsire szabták, emellett az adagokat igen nagyra, s ennél fogva cumulatio jött létre. A sulfoxylsalvarsan-

nál a cumulatio a vérben jön létre, mert a reticuloendothel ezt a derivatumot csak jelentéktelen mértékben halmozza. *Ennél a derivatumnál*, tehát valószínű, hogy a dermatitis szempontjából *a vérben rekedt salvarsan* és nem a reticuloendothelből másodlagosan felszabadult arsenikalia játszik fontos szerepet.

Ami azonban az ezüstsalvarsant illeti, ennek a derivatumnak a cumulatioja főleg a reticuloendothelben megy végbe és valószínűnek tartjuk, hogy ha áll az, amit *Wechselmann* és társai állítanak hogy ennél a derivatumnál kivételesen sok a dermatitis s ennek oka quantitativ, retentios viszonyokban rejlik, úgy ezeknél a dermatitiseknél az ezüstsalvarsannak *nagy-mérvű retentioja a reticuloendothelben* szerepel.

Lehet, hogy dermatitiseknek és más zavaroknak gyakori együttes fellépésében szerepet játszik az, hogy mindkét ártalom pathogenesisében egyik oki tényező az erős reticuloendothelialis halmozódás és retentio.

VIII. A szövetekben felhalmozott arsenobenzol localis hatásai.

1. Szöveti bántalmazás jelei az arsenobenzollal tulterhelt reticuloendothel területén.

Szövettanilag sikerült egereken kimutatnunk, hogy a reticuloendothelialis salvarsan depot-k localis szövetrontsoló hatást fejthetnek ki. Különböző erősen halmozódó salvarsanoknak egyetlen toxicus adaga után is súlyos elváltozásokat látunk a zsigerekben. Igen súlyos elváltozásokat tapasztaltunk az ezüstsalvarsanok intravenás injectioja után. Ugyanazon toxicus jelenségekkel találtuk itt szembe magunkat, amelyeknek sajátos mechanizmusát, kapcsolatban a jellemző kórszövet-tani képpel, először mi magunk írtuk le (*Jancsó*⁷⁶).

Ezt a kórszövettanilag jól jellemezhető tünetényt akkor extrem formájában „reticuloendothelialis katasztrófa” névvel jelöltük. Ezeket az elváltozásokat kísérletileg hoztuk létre patkányoknál. Abban az esetben tapasztaltuk a localis szöveti elváltozásoknak ezt a complexumat, ha a reticuloendothelialis rendszer parti sejtjeibe nagy mennyiségben erős mérgeket juttattunk be (pl. arsenessavat) és a mérge a reticuloendothel sej-

tekből kiáradva fejtette ki a toxicus hatását. A mérgező hatás ilyen feltételek között jellemzően localisálódik: a kórszövettani elváltozásokat mindenütt azon helyeken találjuk, ahol maximalis reticuloendothelialis halmozódás van. Így jellemző erre a mérgezési mechanizmusra, hogy a májban degeneratív elváltozások a lebenykék peripheriáján fejlődnek ki. A reticuloendothelialis halmozás ugyanis rendszerint sokkal erősebb a peripherias fekvésű Kupffer-sejtekben; így van ez különösen a patkánynál és nyúlnál, melyeknél a centralis fekvésű reticuloendothelialis elemek nagyrésze akár üresen is maradhat, ugyanakkor, mikor a peripherias sejtek duzzadásig telnek az idegen anyaggal. Az idegen anyag azután mérgező hatását az erősen halmozó Kupffer-sejteken és a környező májsejteken fejt ki. A máj circularis degeneratio elváltozásain kívül a lépben mutatkoznak jellemző tünetek. Régebbi kísérleteinkkel igazoltuk, hogy ilyen feltételek között a lép phagocytáló elemeinek pusztulása következhetik be. A mérgező anyaggal megtett phagocyták magja karyorhexist, vagy karyolysist szenved s egészen el is tűnhet. További jellemző lelet volt az, hogy a maximalis halmozás helyein: a folliculusok körül és a pulpában rengeteg különös, sajátos degeneratív elváltozásokat mutató, különálló golyócskákra szétesett magvú leukocyta alak — különösen granulocyták — csoportosultak.

A szöveti elváltozásoknak ugyanezt a typicus complexumát találtuk most az egérnél toxicus salvarsan és ezüstsalvarsan adagok után, sőt embernél is olyan képet találtunk a májban neoezüstsalvarsan injectioja után, ismertetett esetünkben, amelyet leginkább ebben az értelemben lehet magyarázni.

Toxicus ezüstsalvarsan és neoezüstsalvarsan adagok után 24—48 órával spontan elpusztult egereknél a májlobulusok szélein a portaerek capillaris elágazásának zónájában ott, ahol az arsenobenzol reactioval készült praeparatum szerint a Kupffer-sejtek legintensivebben halmozták a salvarsant, súlyos elváltozások mutatkoztak. A kórszövettani elváltozások és az arsenobenzol halmozás topographiai összefüggése olyan feltűnő volt, hogy nem kételkedhattunk abban, miszerint a szöveti arsenobenzol-depot localis szövetpusztító hatásának jeleivel állunk szemben. Az elváltozás területén az arsenobenzollal telt Kupffer-sejtek leválnak az érfalról, soknak a magva pycnoticus vagy

éppen töredezett, a hajszálerek a peripherián erősen tágultak. Egyes hajszálerek lumene akkorára tágult ki, mint egy centralis vénának a tágassága. Helyenként kisebb vérzéseket lehet látni. Az elváltozás zónájában a májsejtek el vannak zsírosodva, vagy éppen necrotisáltak s magjuk nem festődik. A lépben a jellemző magnélküli phagacytákat csak két esetben találtuk meg, akkor is csak kevés számban. De a folliculusok körül, ahol a salvarsan halmozódás rendkívül nagy fokot ér el, nagy számban mutatkoztak olyan toxicus leucocyta alakok, amelyeneket a patkánynál láttunk és leírtunk. Minden jel arra vall, hogy azok a leucocyták, amelyek ezeken a helyeken sokáig tartózkodnak a felhalmozott salvarsan tömegekből kiinduló toxicus hatás alá kerülnek. Jellemző a sejtmag elváltozása, szétesése néhány sötétén festődő golyócskára. Erős proliferációt találtunk ezen állatok mellékveséjének a reticuloendotheliájában. A sejtek, amelyek elég sok salvarsant halmoztak fel magukba, nagyszámban voltak a sejtoszlás állapotában. A kéregben a lipoidoknak jelentékeny megfogyását mutattuk ki; lehet, hogy ez a tünet, amit már *Kolmer* és *Lucke*⁷⁷⁾ is észlelt állatkísérleteknél, szintén a salvarsan localis hatásával van összefüggésben.

Mikor szövettani vizsgálataink erre az eredményre vezettek, áttanulmányozva az irodalmat, constatáltuk, hogy leletünk összevág *Ullmann*⁷⁸⁾ kórszövettani adataival. Ő nyúlhat injiciált toxicus salvarsan adagokat intravenásan és szintén jellemző dolognak írja le azt, hogy a máj lebenykék szélén körkörös elzsírosodás lép fel a Kupffer-sejtekben és a májsejtekben, valamint a glycogen eltűnése. Azokat a reflexiókat, amelyeket *Ullmann* ezekhez a leletekhez hozzá fűzött (a Kupffer-sejtek mechanikus „védőszerep”-éről stb.), nem írjuk alá. Véleményünk szerint ezt a leletet szintén az magyarázza meg, hogy a lebenyeknek a peripheriáján foglalnak helyet azok a Kupffer-sejtek, amelyek a salvarsan praecipitatumot magukba felhalmozzák, ha már most az adag túlságosan nagy és a Kupffer-sejtekbe túlságosan sok salvarsan rakódik le, létrejön a szövet localis bántalmazása, ami circularis kórszövettani eltérés alakjában kell hogy mutatkozzék a salvarsan praecipitatum elhelyezkedése miatt.

Igen érdekesnek tűnik fel nekünk az a lelet, amelyet annak a veszettségben elpusztult gyerekeknek a májában találtunk,

akinél arsenobenzol-reactionk segítségével sikerült kimutatnunk neoezüstsalvarsan reticuloendothelialis halmozását. Ez a tíz éves lyssás fiú két ízben: 17 és 7 órával a halál előtt 10—10 ctgr. neoezüstsalvarsant kapott intravenasan, tehát tekintélyes adagot. Ennél az esetnél a májsejtekben erős apró cseppes elzsírosodást találtunk. Ez az elzsírosodás pontosan ugyanarra a területre localisálódott, amely területen a Kupffer-sejtekben salvarsan szemcsészet fordult elő. *Azokon a pontokon, ahol legtöbb salvarsan volt a Kupffer-sejtekben, (a venae centrales körül) volt legerősebb az elzsírosodás is. A localisatio megegyezése szembe-ötlő és félreismerhetetlen volt.*

Ezt a szövettani leletet csak kétféleképpen értelmezhetjük. Vagy úgy, hogy *a Kupffer-sejtekbe lerakodott arsenobenzol localisan bántalmazta a szövetet*, hasonlóképpen, mint teszi azt az állatoknál. Ez a következtetés volna a valószínűbb. A másik következtetés lehetne az, hogy nem az arsenobenzol localis szövetbántalmazó hatásáról van szó, hanem az elzsírosodás bizonyos formái a májban a Kupffer-sejtek halmozó működésével szorosan összefüggenek. Ez a lehetőség általános kórszövettani szempontból figyelemre méltó.

A felsorolt kórszövettani adatokból kitűnik, hogy azon *reticuloendothelialis sejtekből kiinduló sajátos mérgező hatás* a typicus kórszövettani jelekkel együtt, amelyre először mi mutattunk rá, a subacut salvarsan mérgezésnél is jól kimutatható szerepet játszik. Bizonyosnak látszik, — kísérletek még nincsenek elvégezve — hogy többszörös injectiók esetében még inkább szerepelhetnek ezek az in situ hatásai a felhalmozott arsenobenzolnak. *Hooper, Kolls és Wright*, továbbá *Kolle* szerint, (idézve *Zieler és Birnbaum*⁵²⁾ nyomán) habár ritkán a salvarsan a kísérleti állatoknál icterust okoz. Az előbbi szerzők ezt halálos adagoknál tapasztalták, *Kolle* nagy és ismételt adagok után. Valószínűnek látszik, hogy ez a tünet a leírt kórszövettani elváltozásokkal kapcsolatos. Ami az embert illeti messzebbmenő következtetéseket nem kívánunk levonni a kórszövettani adatainkból. Csupán röviden utalunk arra, hogy *bizonyos klinikai észleleteket a reticuloendothelialis depot-k mérgező hatásával közeljáró gondolat volna magyarázni*. Egy ilyen kérdés volna icterus és exanthemák gyakori együttes előfordulásának (irodalmat lásd *Zieler és Birnbaum*⁵²⁾) oka. Ebben a kér-

désben még *Zieler* és *Birnbaum* is, akik különben meglehetősen skeptikusan nyilatkoznak a salvarsan „*hepatotoxicus*“ hatására vonatkozólag, engedékenyebbek. Azokra az esetekre vonatkozólag, amelyeknél icterus és exanthema egyszerre fordult elő, a következőket mondják (171. l.): „Sie werden zum Teil als ziemlich sichere Zeichen einer-toxischen Leberschädigung aufgefasst. Hierfür liegen zweifellos Anhaltspunkte vor, wenn auch keine sicheren Beweise dafür, dass gerade dem Salvarsan stets eine ursächliche Bedeutung zukommt. Denn die meisten derartigen Beobachtungen beziehen sich auf Hg-Salvarsan-Behandlung. Nur liegt der Gedanke einer toxischen Entstehung beider Erkrankungen nahe“. Vizsgálataink eredményei alapján fel lehetne tételezni, hogy az *icterus és dermatitis összefüggése éppen a reticuloendothelialis salvarsan halmozással, specialisan a Kupffer-sejtekben létrejövő halmozással kapcsolatos*. A reticuloendothelben felhalmozott salvarsan, egyfelől mint arsenikalia depot szerepel, másfelől localis bántalmazó hatást fejthet ki, s ennél fogva úgy a dermatitis, mint a májzavarok szempontjából pathogen szerepet játszhatnak. A dermatitisek ezüstsalvarsan kezelés kapcsán általában igen gyakori complicatio (v. ö. *Nathan*⁸⁰) és részben icterussal járnak együtt. Állatkísérleteink szerint és emberi esetünk alapján (neoezüstsalvarsan) valószínű, hogy éppen az ezüstsalvarsan a használatos praeparatumok között a legerősebben halmozódik a reticuloendothelben.

Most, hogy a reticuloendothelialis halmozással kapcsolatos localis mérgezőhatás jellemző képét a kísérleti salvarsanmérgezésnél is megtaláltuk, nem tartjuk lehetetlennek, hogy *más olyan intoxicatioknál is, amelyeknél jellemző lelet degeneratív elváltozás avagy necrosis a májlebenszövetekben: — ez a kép valamiképpen szintén a reticuloendothelialis sejtek működésével, specialisan halmozó működésükkel függ össze.*

2. A bőr histiocytáiban létrejövő arsenobenzol-halmozódás jelentőségéről.

A salvarsan derivatumok in situ hatásainak kérdésével kapcsolatban meg kell emlékezzünk azokról a szövettani leletekről, amelyeket arsenobenzol-reactionkkal a kísérleti állatok bőrében találtunk. *Ullmann* adatai szerint, szemben az anorga-

nicus arsenel, salvarsan adagolás után a bőrben nem halmozódik arsen. Salvarsan dermatitisnél *Silberstein*⁷⁴⁾ a bőrben elég sok arsenet tudott kimutatni (l. még *E. Fr. Müller*.⁵⁴⁾ Nekünk *arsenobenzol reactionkkal sikerült megállapítanunk, hogy egyes derivatumok a capillarisokat penetrálják és a bőr reticuloendothelialis sejtjeiben felhalmozódnak*. Sulfoxylsalvarsan intravenás injectioja után, eparséno intravenás és subcutan injectioja után, a test különböző részeiről vett bőrben a reticuloendothelialis halmozásnak igen szép képeit találtuk. Az arsenobenzol készítményeken a bőr histiocyták telve vannak finom fekete szemcsékkel, azok a sejtek is, amelyek közvetlenül az epidermis alatt sorakoznak. Ellenben neoezüstsalvarsan, sulfotreparsenan intravenás injectioi után nem láttunk halmozódást bőrhistiocytákban, sem patkánynál Altsalvarsan intravenás injectioja után. Eparséno-nál a reticuloendothelialis halmozódás a bőrben szinte ugyanolyan erős volt, mint pl. a Kupffer-sejtekben, sőt ami a sulfoxylsalvarsant illeti, az egész reticuloendothelrendszer tekintetbe véve, talán éppen a bőr-histiocytákban volt legerősebb a reticuloendothelialis halmozódás. *Itt egy eddig ismeretlen folyamattal állunk szemben, amely a salvarsan dermatitisekről szóló fejtegetésekben még nem szerepelt*. Ezekből a kísérletekből kitűnik, hogy *jelentékeny különbségek vannak a különböző salvarsan derivatumok penetráló képessége között*, és vannak olyan derivatumok közöttük, amelyek bediffundálnak a bőrbe és felhalmozódnak a histiocytákba. Ezzel kapcsolatban figyelembe kell venni azt a tényt, hogy egyfelől *gyuladásosan, vagy toxicusan alterált szövetek salvarsan permeabilitása fokozott*, másfelől tudjuk a reticuloendothelialis működésre vonatkozó vizsgálatokból, hogy *gyuladásosan vagy másként alterált szövetterületeken a reticuloendothelialis elemek fokozott mértékben fejtenek ki halmozó működést*. A bőrben létrejövő reticuloendothelialis halmozódás jelentőségét arsenobenzol kimutató módszerünkkel lehetségesnek látszik még továbbmenőleg tisztázni. Már most utalnunk kell azonban arra a feltűnő egyezésre, hogy éppen a sulfoxylsalvarsanra nézve jellemző az, hogy különösen cumulatío esetén súlyos deramtitiseket okoz és úgy látszik, hogy az eparsénonál is könnyen lépnek fel dermatitisek (v. ö. *Naegeli*⁵²⁾); közölték már súlyos universalis eparséno dermatitis esetét is.

IX. Mérgező salvarsan-adagokkal kísérletileg létrehozott purpura cerebri (encephalitis haemorrhagica) értelmezése.

Vizsgálataink arsenobenzol szövettani kimutatására szolgáló módszerünkkel olyan adatokat is szolgáltatottak, melyeket a „salvarsan halál” és typicus kórbonctani alapja: az encephalitis haemorrhagica (purpura cerebri) kérdésének szempontjából figyelembe kell venni.

Arsenobenzol reactionk megmutatta, hogy bizonyos salvarsan derivatumok intravenás alkalmazása után egereknél, patkányoknál az agyban arsenobenzolból álló embolusokat lehet találni a hajszálerekben, vagy praecapillaris erekben, adott esetben pl. eziustsalvarsan injectioja után igen nagy számmal. Ezek a szövettani képek első pillantásra azt a kérdést ébresztik, hogy nincs-e ez a jelenség valami összefüggésben az agyi purpurával?

Az elsők, akik az encephalitis haemorrhagica kérdését kísérletileg próbálták eldönteni és állatkísérleteik alapvető adatokat szolgáltatottak, *Marschalkó* és *Veszprémy*⁸³⁾ voltak.

Nyulaknak visszerébe alkalisalt salvarsant fecskendeztek mérgező adagban (a Hata által megállapított 0.1 maximalis dosisnál többet pro kgrm.) 1%-os oldatban, hogy lássák, mennyiben lehet állatkísérletben reproducálni az embernél észlelt encephalitis haemorrhagica klinikai és kórbonctani, illetőleg kórszövettani tüneteit. Azok a nyulak, amelyek 0.11—0.12 grm. pro kgrm. alkalisalt salvarsant kaptak visszerbe és 2—2½ nap múlva pusztultak el, az emberhez egészen hasonló klinikai tüneteket mutattak (eszméletlenség, görcsök) és boncletük és a talált kórszövettani elváltozások is egészen megfeleltek annak, amelyet az ember encephalitisénél, specialisan az ők általuk észlelt egyénnél is találtak, amely eset a vizsgálokat e kísérletek végzésére készítette.

Az általuk észlelt 38 éves férfinál, aki 0.53 grm. salvarsant kapott 220 cm. physiologiás konyhasó oldatban intravenásan és az 5-ik napon pusztult el, az agy különböző helyein egészen symmetriásan pontszerű és kissé nagyobb, de pontszerű vérzésekből összetett vérömlenyek voltak láthatók, a hajszálerekben hyalin thrombusok, nagyobb erekben stasis és fali thrombusok. A thrombusok részben vérlemezkékből, részben fibrinből

és több-kevesebb fehér véresejtekkel állottak és a thrombotisalt edények körül és csakis közvetlen közelükben leukocytatömegek látszóttak. A perivascularis lympharések e haemorrhagiás gócok közelében piros vértestekkel pukkanásig meg voltak töltve. Az agy állomány nekrosisa sehol sem volt található, még a thrombotisalt edények körül sem.

Tehát stasis, capillaris thrombusok, haemorrhagiák gyulladásos tünetek nélkül karakterisálták a mikroscopiai képet.

A többi szervek mikroscope vizsgálata csak szembetűnő vérbőséget tüntetett fel, mely a tüdőben és vesékben formalis stasissá fokozódik, de thrombusok nem voltak sehol.

A 2—2½ nap múlva elpusztult nyulaknál található mikroscopiai kép teljesen megegyező az emberével: stasis, hyalin thrombusok és haemorrhagiák lobosodás tünetei nélkül az agyban, míg egyéb szervekben semmi felemlítésre méltó.

A salvarsanmérgezésben elpusztult nyulaknál talált képet annyira hasonlónak ítélték az emberi encephalitis haemorrhagica-képéhez, hogy a leletet az emberi salvarsan-encephalitis teljes analogonjának véve, levonták azt a következtetést, hogy embernél is valódi salvarsanmérgezésről van szó.

Azt, hogy ilyen tüneti és kórszövettani hasonlóságok vannak a kísérleti salvarsanmérgezés és az encephalitis haemorrhagica között, későbbi vizsgálatok is megerősítették. *Schlossberger* kitűnő referatumaiban az ezen a téren elért eredményeket a következőkben foglalja össze (153. l.): „Die bei normalen Versuchstieren (Kaninchen, Mäuse, Hunde) nach intravenöser Injektion grosser und sicher toxischer Salvarsanmengen zu beobachtenden schweren Vergiftungserscheinungen bieten, wie insbesondere *Marschalkó* und *Veszprémy*, *Luithlen*, *Mucha* und *Ketron* sowie *Doinikow* (vgl. auch *Ullmann*) feststellten, symptomatologisch (Bewusstlosigkeit, Krämpfe) und pathologisch-anatomisch (vor allem punktförmige Hämorrhagien im Gehirn, Hyperämie und Blutungen in den übrigen Organen) speziell hinsichtlich der Erscheinungen und Veränderungen von seiten des Zentralnervensystems ein ähnliches Bild, wie die beim Menschen in seltenen Fällen zu beobachtende Encephalitis hämorrhagica dar und sind offenbar als Folge einer primären Gefässendothelschädigung durch das in toxischer Menge in den Kreislauf eingeführte Salvarsan zu deuten (vgl. auch *Milian*,

Girauld und Duret, Milian, Berger, Weyandt, Jacob und Kafka)". Újabban *Kritschewsky* foglalkozott kísérletileg a kérdéssel és közölt idevágó kórszövettani adatokat tengerimalacra és nyúlra vonatkozólag. Toxicus salvarsan injectiok után ő is hyperaemiásnak találta az agyállomány különböző részeit, az agyhártyákat, a plexus chorioideust és vérzéseket mutatott ki különböző agyrészletekben és a canalis centralisban. Thrombusokat nem talált épp úgy, mint annak idején *Doinikow* sem; akkor sem, ha az állat történetesen 20 óráig életben maradt; ami a stasisokat illeti, ezek gyakoriak voltak az agyban épp úgy, mint a parenchymás szervekben. A többi szervekre vonatkozó adataiból kiemeljük azt, hogy a májban, a vesékben, mellékvesékben, gyomor és bélfalban egyéb eltéréseken kívül rendszeresen talált hyperaemiát és számos vérzést; míg ezekben a szervekben a kórszövettani elváltozások igen változó erősségűek voltak, a tüdőben a szöveti elváltozások mindig legnagyobb intenzitással mutatkoztak. Egyes esetekben *Auer-Lewis*-féle phenoment talált; az összes különböző kaliberű erekben a vérbőség legerősebb foka, nagyszámú vérzés, némelykor thrombusok voltak jelen; a nagy erekben az adventitia némelykor erősen fellazult és oedemásan átvődött volt, az alveolusok oedema folyadékkal, vagy vérrel teltek; az oedematosus folyadék, vagy vér mennyisége olyan sok lehet, hogy az alveolus falak elszakadnak és kiterjedt üregek keletkeznek.

Az ismeretek mai állása mellett a salvarsan-purpura pathogenesisének kérdése két részletkérdésre oszlik. Az egyik kérdés az, hogy mi az értéke a kísérletileg normalis állatokon toxicus salvarsan adagokkal előidézhető képnek az emberi purpura cerebri megmagyarázása szempontjából? — elfogadható analogiaról van-e szó, vagy csak felszínes hasonlóságokról? A másik kérdés az, hogy *miért okoznak toxicus salvarsan adagok a kísérleti állatoknál hasonló tüneteket és hasonló kórszövettani képet, mint embernél az intravenás salvarsan applicatióval kapcsolatosan előforduló purpura cerebri?*

Ami a második kérdést illeti, úgy találjuk, hogy az arsenobenzol reactionkkal végzett vizsgálataink olyan adatokat szolgáltatnak, amelyeket ennek a kérdésnek az eldöntésénél értékesíteni lehet és figyelembe kell venni.

Vizsgálataink kimutatták, hogy a salvarsan, ezenkívül az

ezüstsalvarsan, a neoezüstsalvarsan, továbbá különösen concentrált oldatban a neosalvarsan is, a kísérleti állatoknál a véráramba fecskendezve praecipitatumot képeznek s e praecipitatum részben nagyobb rögökből áll, amelyek az erek lumenében fenn akadnak. Intravenás injectio esetén különösen az elsősorban említett derivatumoknál rengeteg embolus, mely intensiv salvarsan reactiot ad, akad fenn a kisvérkörben, de bejutnak az embolusok az agyba is és pl. toxicus salvarsan, vagy ezüstsalvarsan adagok után, nagy számban lehet azokat látni különösen az ágyalap ducainak hajszálereiben és praecapillarisaiban. Ennek a szövettani leletnek velejárója a typicus anaphylactoid salvarsan shock, amely vagy pillanatok alatt öl, vagy elhúzó-dóbb formát mutat; megfelelőleg csökkentett adag mellett mindenestre ez utóbbi alakban jelentkezik.

Már most, ha tekintetbe vesszük azon typicus kórszövettani leletet, amelyet állatoknál olyankor lehet találni, ha *anaphylactoid shock* miatt pusztultak el, amely shock-ot valamely durva elosztású anyagnak a véráramba fecskendezése útján idéztek elő, akkor arra az eredményre kell jutnunk, hogy *ha egyszer a salvarsan olyan módon viselkedik a vérkeringésben, mint ahogyan azt. arsenobenzol reactionk megmutatta, akkor úgyszólván előrelátható az, hogy túlságosan nagy adagok esetén a szervezetben fel kell, hogy lépjenek olyanforma kórszövettani elváltozásoknak, mint amilyenek ténylegesen észleltek.*

Összehasonlításra alkalmas adatokat bőven találunk *Lumière*-nél,¹⁴⁾ aki az anaphylactoid shock-ban elpusztult állatok (tengerimalac) kórszövettani leletét is ismerteti. Az anaphylactoid shock-ot baryt suspensionak, vagy pedig színes suspensionak: berlinikék, vagy szén suspensionak, intravascularis befecskendezése útján váltotta ki, hogy az idegen anyagot az erekben látni lehessen. Miután ezek az anyagok oldhatatlan, chemiailag passiv anyagok, az anaphylactoid shock-ot ezuttal, amint *Lumière* is hangsúlyozza, kizárólag physikai momentumokra kell visszavetetni.

Lumière vizsgálatai szerint azok a szöveti laesiok, amelyek ilyen anaphylactoid shock-ok után észlelhetők, éppen olyanok, mint azok, amelyeket valódi anaphylaxias shock után lehet találni. Valódi anaphylaxiás peracut shock-nál, mikor a

halál néhány perc alatt bekövetkezik, az agy erősen vérbő és legtöbbször ott vannak a kis vérzéses udvarok; ezenkívül előfordulhat, hogy az oldalgymrokban vérömleny van. Ha a reinjiciált antigen adag eléggé csökkentett, úgy, hogy az állat nem múlik ki rövid idő alatt, csak erős capillaris dilatatiót lehet találni. Anaphylactoid shock-oknál, amelyeket a vérbe fecskendezett praecipitátumok provokálnak, a cerebreális laesiók ugyanezek. „Qu'il s'agisse d'anaphylaxie proprement dite ou de chocs anaphylactoides provoqués par des précipités flocculés inertes, les lésions cérébrales sont les mêmes. Les floccults colorés, comme le carbone porphyrisé ou le bleu de Prusse, se retrouvent dans les capillaires des centres, avec de petites hémorragies, si la dose a été rapidement mortelle. Pour les quantités plus faibles, la présence du flocculat dans les vaisseaux peut encore être décelée, sans autre trouble apparent qu'une dilatation vasculaire superposable à celle de l'anaphylaxie vraie". (*Lumière*,¹⁴) 171—172. l.) Ami a többi szerveket illeti: *Lumière* szerint a heves, anaphylaxiás, vagy anaphylactoid shock rendes kísérője a kiterjedt vérzések a vesében, melyek intertubularis és intraglomerularis elhelyezkedésűek, hasonlóképpen hyperaemiás és vérzéseket mutat az emésztőcsatorna falzata; a tüdőben, ha a shock néhány percen belül halálosan végződött, nem tapasztalt csak vérbőséget vérzések nélkül, ha a halál csak órák múlva következett be: hepatitis rubra-t, ha még később következett be: többé-kevésbé kifejezett atelectasiát talált.

Lumière szerint a messzemenő hasonlóság a valódi fehérje-anaphylaxiás shock és a praecipitátumok által kiváltott anaphylactoid shock-ok között egyáltalában és specialisan a kórszövettani lelet tekintetében azon alapul, hogy az antigen reinjectiojakor is praecipitatum és flocculusok képződnek a vérkeringésben és ez okozza physical úton a shock-ot. Ez a felfogás nem vág össze a ma uralkodó felfogással az anaphylaxias shock mechanizmusára vonatkozólag, mert ezidőszert a szerzők többsége inkább a cellularis anaphylaxia elmélet alapjaira helyezkedik. Mindazonáltal annyit kétsógen kívül meg lehet állapítani, hogy az antigen reinjectioja egy hasonló reactiót vált ki a szervezetben, mint ezek a praecipitátumok: egy szélsőséges intenzitású vasomotoricus reactiót, mondhatni explosiót. Az észlelt laesiók: az excessív vérbőség, a vérzések is ezzel vannak kapcsolatban.

Ezen összehasonlítások alapján levonhatunk egy következtetést arra vonatkozólag, hogy miért találhatunk toxicus salvarsan adagok injectioja után a kísérleti állatoknál az agyban hasonló képet: erős hyperaemiát és vérzéseket, mint em-

beri salvarsan encephalitisnél? Láttuk, hogy ha a vérkeringésbe nagyobb mennyiségű durva praecipitatum tódul be, anaphylactoid shock jön létre és az agyban és a többi szervekben is nagyfokú hyperaemiát és vérzéseket lehet találni. Am vizsgálataink kimutatták, hogy a salvarsannál és bizonyos derivatumainál is ugyanez történik intravascularis injectio esetén a vérkeringésben: durva praecipitatum keletkezik a vérben, salvarsan embolusok az erekben és anaphylactoid shock jön létre, amely vagy azonnal öl, vagy elhúzódóbb formát ölt és a tünetek között ott vannak a „cerebralis” tünetek: a coma, epileptiformis görcsök. Adva lévén hasonló okok, eleve várni lehet a hasonló következményeket is: a typicus kórszövettani elváltozásokat, a nagyfokú hyperaemiát és vérzéseket az agyban, a splanchnicus területén stb., szóval éppen olyanforma képet, amilyent ténylegesen találni lehet. Ilyenformán — és éppen ezt akartuk kimutatni — mikroszkopos vizsgálataink nemcsak érthetőbbé teszi azt, hogy olyan eltérések a szervekben, amilyeneket észleltünk, létrejöhetnek salvarsan derivatumok intravascularis befecskendése után a kísérleti állatoknál, hanem az arsenobenzol reactioval de facto kimutatott viselkedése ezeknek az anyagoknak a szervezetben egyenesen involváltni látszik ezeket a következményeket.

Tekintetbe kell venni még azt is, hogy a salvarsanból képződött praecipitatum nem egy egészen oldhatatlan termék, és az erek lumenébe fennakadva az érfalat bántalmazhatja.

Lumière adatai szerint egy oldhatatlan, chemiailag passzív csapadék suspensiójából (vagy a reinjectionál az antigenből) a bal szívbe, vagy a carotisba eszközölt injectio esetén kisebb mennyiség szükséges ahhoz, hogy letalis shock következzen be, mint intravenas injectio esetén; mert az utóbbi esetben a tüdő hajszáleres hálózata a flocculusok egy részét visszatartja, úgy hogy nem juthatnak el az agyba, ahol a shock-ot kiváltó hatásukat szerinte kifejtik. *Lumière* szerint ugyanis a keringő vérbe fecskendezett praecipitatumok a shock-ot centrálisan váltják ki a központi idegrendszer erei endotheliájának mechanikai izgatása útján. Ezt a nézetét külön kísérletekkel is próbálta igazolni; így vizsgálatai szerint a carotisok előzetes lekötésével az anaphylactoid, vagy anaphylaxiás shock-ot, bizonyos esetekben, meglehetősen gátolni vagy legalább is jelentékenyen enyhí-

teni lehet és véleményében megerősítették azok a kísérletek is, amelyeket lefejezett állatokon végzett.⁸⁵ E nézet értelmében tehát a legnagyobb és döntő fontossága volna azoknak az embolusoknak, amelyek az agyi erekben keletkeznek. Ezek a kísérletek tengerimalacokon végeztek, *Lumière* azonban, mint általános érvényű törvényszerűséget állítja be, hogy az anaphylactoid és anaphylaxias shock kiváltásának a színtere az agy. Bár mi ezt az általánosítást nem tartjuk jogosultnak, mert az egyes állatfajok között nemcsak elképzelhetők, de amint az más vizsgálatokból kétségtelenül kitűnt, vannak is lényeges különbségek a shock-ok mechanizmusa tekintetében, mindazonáltal abban aligha lehet kételkedni, hogy az agy egy olyan szerv, amelyben, ha többszörös embolusképződésre kerül sor, ennek a ténynek a jelentőségét a toxicitás szempontjából emi-nens fontosságúnak kell ítélnünk, különösen ha ezeket az embolusokat egy olyan anyag alkotja, amely localis szövetbántalmazó hatást fejthet ki.

Arsenobenzol embolusok képződése az agyban egy olyan tény, amelyet nem szabad figyelmen kívül hagyni akkor, midőn azon „cerebralis“ tünetek okait kutatjuk, amelyek toxicus salvarsan adagok után a kísérleti állatoknál fellépnek. *Az a lehetőség, hogy az agyban salvarsan embolusok képződnek és ez szerepel a toxicitásban, mindeddig vajmi kevés méltánylásban részesült.* Még a savanyú salvarsan oldatnál sem számoltak eléggé ezzel a lehetőséggel, holott a savanyú salvarsan oldat serummal összekeverve azonnal durva csapadékot képez úgy, hogy ennél a derivatumnál elejétől fogva mindig világos volt az, hogy intravenás bevitelénél csapadék képződik a vérben. Pl. nem ad helyes képet a valóságos viszonyokról *Schlossberger* referatuma sem. „Wie *Joseph* durch Tierversuche (Hunde und Kaninchen) feststellen konnte, finden sich die Präcipitate nach intravenöser Einspritzung saurer Salvarsanlösungen nur in dem Blute des rechten Herzens und den Lungenarterien, nicht aber im Blute des linken Ventrikels, was darauf hindeutet, dass die Niederschläge in den Capillaren des Lungenkreislaufes zurückgehalten und abgelagert werden. Während demnach arterielle Embolien durch intravenös injizierte Lösungen des Dichlorhydrates im grossen Körperkreislauf nicht zustande kommen können, ist jedoch anzunehmen, dass es durch die Sal-

varsanniederschläge zu einer teilweise Verlegung der kleinen Lungenarterien, d. h. zu Lungenembolien kommen kann. Darauf deuten auch die Beobachtungen *Miesseners* hin, der bei den von ihm mit sauren Salvarsanlösungen behandelten Rindern unter anderem starke Atemstörungen feststellen konnte. *Nach der Injektion alkalisierter Salvarsanlösungen (Mono- oder Dinatriumsalz) besteht im allgemeinen die Gefahr der stärkeren Präcipitatabildung und dadurch der Capillarembolie nicht*. (137. 1.) *Ezzel szemben mikroskopi vizsgálataink ad oculos demonstráltak azt, hogy a dichlorhydratnál toxicus adag után, egérenél és patkánynál nagyszámú salvarsanembolus dugaszolja el az agy hajszálereit és praecapillariscuit, sőt számos embolust lehet találni az agyban az ezüstsalvarsanok, az alkalizált salvarsan, sőt néha a neosalvarsan acut letalis adagai után is; ami meg a tüdőt illeti, ebben az emboliának meglepően gazdag képeit találhatjuk.*

E fejtegetések talán valamivel világosabbá teszik azt, hogy a kísérleti salvarsan mérgezésnél miért lehet hasonló tüneteket és hasonló kórszövettani képet találni, mint a purpura cerebrinél.

Megállapításainkból ezuttal nem kívánunk következtetést levonni az emberi cerebralis salvarsan purpura okaira vonatkozólag. Ahhoz, hogy ilyen következtetést levonhassunk, ki kellene terjeszkedjünk előbb arra a kérdésre, hogy vajjon a purpura cerebri ugyanaz-e, mint a normális állatoknál kísérletileg létrehozható kórkép. Ez a kérdés azonban kívül esik vizsgálataink körén. Másrészt ezideig szövettani salvarsan reactionkat még csak két emberi esetben volt módunkban alkalmazni; ahhoz pedig, hogy egy ilyen kérdéshez hozzászólhassunk, bővebb ismeretekre volna szükségünk a salvarsan derivatumoknak az emberi testben való viselkedésére vonatkozólag. Tanácsosabbnak látjuk bevárni azokat a tanulságokat, amelyeket arsenobenzol reactionknak emberi esetekben való ismételt alkalmazásától várunk.

Összefoglalás.

Megvizsgáltuk, hogy azon histochemiai eljárást, melyet chemotherapiás arsenobenzol (Asb.) derivatumoknak szövetekben való kimutatására kidolgoztunk, mennyiben lehetne alkalmazni *a mérgező hatások tanulmányozására és ezek okainak kivizsgálására?*

Egerekben összehasonlító histochemiai és toxicológiai vizsgálatokat végeztünk a következő készítményekkel: Savanyú és alkalizált Salvarsan, Silber-salv., Neosilber-salv., Neo-salv., Formaldehyd-sulfitsalv., Sulfoxyl-salv., Eparséno, Adsalyt.

Az Asb. derivatumok méreghatásának sajátoszerű természeté magyarázza azt, hogy ez esetben igen célravezetőnek bizonyult optikai-histológiai methodikával közeledni egy toxicológiai témához. Kitűnt, hogy különösen a heveny mérgezési tüneteknek olyan oka van, amelyet, a histochemiai módszerrel, optikailag demonstrálni lehet.

A histochemiai módszer a heveny méreghatásnak, a jellemző Asb.-shock-nak souverain vizsgáló módszere.

Asb.-derivatumok heveny mérgező és letális hatása, vérpályába fecskendés esetén. Az Asb.-shock.

Különböző származékokat, különféle oldatokat injiciáltunk. Valahányszor tipikus shock, ill. shock-halál lépett föl, mindannyiszor ugyanazt a jellemző képet mutatta az Asb.-reactio a szervekben: nagyszámú Asb.-embolus a kisvérkörben, elég sok az aorta hajszálérterületén, nagyfokú halmozódás a RE.-parti sejteiben. Tehát az kellett történnie, hogy az Asb. a vérbe jutva rapid dispersitáscsökkenésen és flocculation ment keresztül. Következtethetjük ebből, hogy *a kísérletezők előtt jól ismert Asb.-shock-ot az okozza, hogy bizonyos Asb. oldatok a vérben rapid praecipitációt szenvednek és így nagy mennyiségű, durva eloszlású, oldatlan materia tódul be a keringésbe.* A histochemiai Asb.-kimutatás közvetlenül és világosan demonstrálja a shock és shock-halál okait, szemmel láthatóvá teszi ezeket az okokat, mégpedig magában a szervezet belsejében: egy oly teljesítmény, amit az eddig methodikával nem lehetett elérni s amely új kísérleti lehetőséget nyújt méregtan vizsgálatára.

Az, hogy ami shock esetén az Asb.-reactioval látható a testben, valóban maga a hatalmas mérgező factor, önmagában is világos. Ha csak a rengeteg Asb.-embolust vesszük is tekintetbe, mechanikus keringési akadályoknak, durva endovasculáris insultusok lehetőségének olyan halmaza áll ilyenkor előttünk, hogy az acut shock vagy shock-halál már ezzel is teljesen megmagyarázhatónak tűnik fel. De bizonyítja a histologiai lelet és a heveny tünetek causalis összefüggését biológiai és histochemiai vizsgálatainknak egy egész sora, melyek során sikerült az eloszlás és hatás összefüggését nyomon követni.

Kísérletsorozatban vizsgáltuk, hogy különböző derivátumoknál milyen következménnyel jár a túllépése a dosis toler. max.-nak (azon legnagyobb adag, mely rendszerint még későn sem vezet halálra). Kitűnt, hogy egyes derivátumoknál már a maximális tűrhető adag injectioja vége felé heveny intolerantia-tünetek jelentkeznek, a határérték kismérvű túllépése esetén pedig szabályszerűleg tipikus letális shock lép fel (Altsalvar-san, Silber- és Neosilbersalv.). A histologiai leletekkel való összehasonlításnál kitűnik, hogy éppen azon Asb.-ok viselkednek így, amelyek sok embolust és nagy R. E.-depot-kat képeznek, tehát erősen praecipitálnak a vérben. Viszont más derivátumoknál a maximalis tűrhető adagnak akár kétszeresét is be lehetett adni, anélkül, hogy közvetlenül az injectio után valami intolerantia-tünet (shock) mutatkozott volna, csak később pusztultak el az egerek (Eparséno, Arsalyt). Ezek a praeparatumok éppen azok, amelyek absolute nem praecipitálnak a vérben, a histochemiai vizsgálatok szerint.

Asb.-oknál shock nem azért jön létre, mert Asb. az, amit befecskendezünk, hanem azért, mert nagymennyiségű csapadék tódul a keringésbe. A shock pusztán a dispersitáviszonyokkal függ össze, physikai-mechanikai okok szerepelnek kiváltásában. Kimutattuk, hogy valahányszor Asb.-shock jön létre, az az eset forog fenn, hogy oldatlan praecipitatum tömeg lepi el a circulatiót. Viszont bebizonyítottuk azt is, hogy ha egyszer hasonló formában nagymennyiségű csapadéktömeg betódul a keringésbe, egészen hasonló shock lép fel, ha az anyag, amiből a praecipitatum képződik nem is Asb., hanem pl. egy organikus festék. Benzopurpurin, azokék, amint kimutattuk, egészen analog módon oszlik el a testben, mint pl. az Asb.- vagy Silbersalv.

Ha intravenás befecskendés esetén embolusképződésnek, R. E.-ialis halmozódásnak kb. ugyanazon foka constatálható mikroskoppal, mint ezen Asb.-ok shock-dosisai után, teljesen analog shock-ot, ill. shock-halált lehetett tapasztalni. Ha ellenben ugyanazon festéksorozatból olyanokat vettünk (trypankék, vörös), amelyekben több SO_3Na csoport van és ennél fogva ezek a vérben nem csapódnak ki, aequivaléns dosisan a shock nem jelentkezett. A shockért pusztán a praecipitatum volt felelős.

Azon összefüggések alapján, amelyeket az Asb.-derivatumok vegyi szerkezete és a humoralis praecipitatio közt korábbi vizsgálatainkkal kiderítettünk, mondhatjuk, hogy végső elemzésben az acut Asb.-shock oka a dioxydiamidoarsenobenzol, ill. az ezüstdioxydiamidoarsenobenzol *gyenge* savi, illetőleg basisos természete, minek következtében erős basissal, illetőleg savval labilis, hydrolysaló sókat képez s ennél fogva a injiciált oldatokból a vérben oldatlan Asb.-componens hasad le. A szervezet részéről a shock létrejöttében, mint döntő jelentőségű factor, a vér elektrolitmilieuje szerepel.

A szövettani Asb.-kép és az Asb.-ok „méregtelenítése.”

Ha helyes az az állításunk, hogy a heveny shock hatás a gyors R. E.-ialis halmozással egybekötött Asb.-embolus képződésen alapul, akkor a shockot meglehet akadályozni, illetve enyhíteni lehet, ha a humoralis praecipitatót sikerül megszüntetni, vagy enyhíteni. Tényleg sikerült kísérletileg bebizonyítanunk, hogy lehetséges dolog a praecipitatót meggátolni s akkor a shock is elmarad és a praeparatum toxicitása jelentékenyen csökken. A humoralis praecipitatum keletkezésében döntő szerepe van a vér electrolyt milieujének. Tehát adva van a méregtelenítésnek egy physikochemiai lehetősége: *védőcolloiddal* kiküszöbölni az electrolytok hatását. Kimutattuk, hogy *gelatina*, dinatrium- és silbersalv.-nál mint védőcolloid hat. In vivo pedig, amint a histochemiai reactioval kimutattuk, oly módon hat, hogy embolusok egyáltalán nem képződnek a R. E. halmozás pedig órák hosszáig nem jelentkezik. A heveny halálos shock különösen acut letalis adagra ezúttal elmarad. Dinatrium salv.-nál már *Oliver* és *Yamada* tapasztalták nyúlkísérletekben, hogy *gelatina* a heveny letalis shock-ot eliminalja és a mérgező hatás

ca. 40 %-al csökken. A hatás magyarázatát azonban nem talál-
ták meg, mert nem volt eszközük arra, hogy demonstrálják:
mi történik a szervezet belsejében? Szerintük a hatás abban áll,
hogy a gelatina megszünteti a vörösvértestek agglutinációját
toxicus adag esetén. Ez nem áll: az oldatlan Asb. componens
lehasadását szünteti meg, a humoralis praecipitatum képződést.

Imeretesen állatkísérletekben és a klinikumban is bevált
mód: *cukrokkal* méregteleníteni Asb.-okat; ez a tapasztalat sze-
rint különösen épen a heveny shock-hatásokat szünteti. Histo-
chemiai reactionkkal egy stabil cukor-salvarsan-vegyület:
Eparséno esetében sikerült szövettanilag kimutatnunk, hogy mi-
ben találja magyarázatát a cukor-salvarsan combinatiók csekély
toxicitása, különösen ami heveny intolerantiatünetek hiányzását
illeti. Míg a dioxydiaminoarsenobenzolnak úgy chlorhydratjai-
ból, mint Na.-sóiból egér vérkeringésében pillanatnyilag bősége-
sen hasad le oldatlan Asb. componens, mely aztán erekben fenn-
akad, illetőleg R. E.-ben rakodik le shock egyidejű jelentkezése
mellett, addig Eparséno-nál, amely *ugyanazon törzsvegyület-
nek* cukorszármazéke, vizsgálataink szerint embolusok
egyáltalán nem képződnek, R. E.-alis halmozódás órák alatt ki-
fejlődő és csak minimális mértékű. A szövettani leletnek meg-
felelően heveny shock-hatást sem tapasztaltunk még az egyál-
talában eltűrhető adag kétszeresének befecskendésére sem. E
szövettanilag illusztrálható kedvező méregtani viselkedés sze-
rintünk azon alapul, hogy az Eparséno molecula nagyon stabil,
anorganicus serumban (1 %-os normosal) nem csapódik ki,
ugyanezen alapon a vérben sem. Következtetjük, hogy általában
cukrok méregtelenítő hatása a heveny méreghatásokra vonat-
kozólag azon alapul, hogy az Asb. moleculát stabilisálják, más-
különben kicsapódást előidéző agensekkel szemben, amilyen a
vér is, a szert a vérkeringésben oldatban marasztalják, míg
különben a molecula labilitása és hydrolysáló oldatok esetén
oldatlan Asb.-componens lehasadására nagyfokban alkalom
van. Ugyanezen oknál fogva shock-ellenesen érvényesülhet a
molecula szerkezetének másféle megváltoztatása is, pl. a
dioxydiaminoarsenobenzol sav-charakterének fokozása *savi
csoportok bekapcsolása* útján. A Na.-sói az ilyen savanyú oldal-
láncokkal substituált Asb.-oknak (neosalv., formaldehyd-sulfit-
salv.) hydrolysisre nem hajlamosak és humoralis stabilitást

nyernek: a vér felveszi azókat anélkül, hogy kicsapódnának, vagy legalább is jelentékenyebb mértékben praecipitálnának.

Állatkísérleteink alapján valószínű, hogy dinatriumsalv.-silber- és neosilbersalv. esetében gelatináhozátétel embernél is méregtelenítőleg hatna, esetleg így egyszersmind concentráltabb oldatokat is lehetne alkalmazni. Utalunk arra, hogy vizsgálataink szerint bismethylaminotetraminoarsenobenzol carbinatja (Arsalyt) egyáltalában nem praecipitál a vérben, tehát indokolt volna kísérletet tenni még más sodával, vagy bicarbottal oldható Asb.-okkal (m-diaminok) is.

Az acut Asb.-shock nem specificus Asb. hatás. Analog shock tünetek mindig fellépnek, valahányszor durva dispers oldatlan anyag tódul be a keringésbe. Ezt anaphylaktoid-shocknak szokták nevezni s ebben az értelemben az Asb.-shock is az. Ennélfogva jelentkeznie kell azon törvényszerűségeknek is, amelyek ilyen anaphylaktoid shock-ra általában jellemzők. Különböző anyagokat illetőleg ismeretes, hogy minél gyorsabban, vagy minél nagyobb concentrációban fecskendezik be az anaphylaktoid-agenst, annál hevesebb lesz a shock. Ez a tünetmenny megvan Asb. derivatumoknál is, de igazolni kellett azt, hogy a tünetmenny a humoralis praecipitációval függ össze. Ezt szövettani alapon igazoltuk, kimutatván, hogy ez nem mindegyik praeparatumnál van így, csak azoknál, amelyek kifejezetten praecipitálnak a vérben; ellenben absolut nem praecipitáló derivatumoknál hiányzik: pl. eparsénót, arsalytot, giganticus adagban is igen töményen és gyorsan is lehet injiciálni letalis shock fellépése nélkül. Továbbá kimutattuk, hogy concentráltabb oldat esetén durvább praecipitatum képződik a vérben. Az injectio gyorsasága és a concentratio növekedése nem azért fokozza a toxicitást, mert az időegységben több Asb. jut be a keringésbe, hanem azért, mert több (és durvább) *praecipitatum* jut be a keringésbe.

Egy másik tünetmenny, amely hasonlít más anaphylaktoid agenseknél is előforduló tünetményekhez az előrement kis adagok védő hatása.

**A szövettani Asb.-kép és az antianaphylaxiára emlékeztető
tünetmények.**

Danysz és különösen *Kolle*, *Schlossberger* és *Leupold* kimutatták, hogy előzetes kis Asb. adagok állatkísérletekben megvédenek későbbi abszolút halálos adagokkal szemben. Klinikai észleletek ugyanezt látszanak igazolni.

Megvizsgáltuk a következő kérdéseket:

1. Miért fordulnak elő védelmi tünetmények Asb.-oknál?
2. Mi az oka annak, hogy különböző derivátumoknál a védelem tünetmánya különböző mértékben kifejezett?

Ad. 1. A védelmi tünetmánya Asb.-oknál a humoralis Asb. praecipitatio miatt fordul elő. A legkülönbözőbb anyagok durva dispers állapotban a vérkeringésbe betódulva shockot váltanak ki s ezen shockokra jellemzők ilyen védelmi tünetmények (*Lumière*). Szövettanilag kimutatták, hogy bizonyos Asb.-oknál intravenás befecskendés esetén pillanatok alatt Asb.-embolusokkal telnek meg a hajszálerek és praecipitatummal telik meg a R. E. is, tehát fennforog az az eset, hogy idegen anyag durva dispers állapotban tódul be a keringésbe. Kimutattuk azt is, hogy épen ez váltja ki a shock-ot. Tehát következésképpen fel kell, hogy lépjenek azok a tünetmények is, amelyek durva dispers anyagok által kiváltott shock-okra jellemzők és ilyen a védelem tünetmánya is.

Ad. 2. Ha az előbbi pontban kifejezett következtetés áll, akkor a védelem tünetmánya különböző mértékben kell jelentkezzen a különböző praeparátumoknál. Vizsgálataink ugyanis bebizonyították, hogy nagy eltérések vannak ezek között a humoralis praecipitatio, embolusképződés és R. E.-ialis halmozódás tekintetében. *Kolle és társai* adatai összeillenek a kifejtett felfogással. Adataik szerint sulfoxylsalvarsannál alig mutatkozik valami védelem, neosalvarsannál már inkább, altsalvarsannál kifejezetten, silbersalvarsannál maximálisan érvényesül. Histochemiai reakciónk kimutatta, hogy ugyanezen sorrend áll a humoralis viselkedés tekintetében is: a sulfoxylsalv. nem, a neosalvarsan kevésbé, altsalv. kifejezetten, silbersalv. pedig hatalmas mértékben képez praecipitatumot a vérben. Védelmi tünetmények Asb.-oknál oly fokban szerepelnek, amilyen fokban humoralis praecipitatio és ezáltal kiváltott shock szerepel az illető készítménynél.

Egérnél ha egy Asb. készítménynél a humoralis praecipitatio erős, ez jelentékenyen kisebbíti az illető készítménynél a tolerabilitást, mert physikai-mechanikai „méreg“ hatása mintegy ráadásul hozzáadódik a minden Asb. származéknál meglévő és az Asb. biochemiai méregtermészetével kapcsolatos mérgeghatáshoz. Oly praeparatumoknál, amelyeknél a praecipitatio igen nagyfokú (dichlorhydrat- és silbersalv.) a dos. tol.-maxim. értéke aránylag legkisebb, míg a nem praecipitáló praeparatumok közt igen magas értékeket találhatunk (sulfoxyl- és formaldehyd-sulfil-salv.). Oly nagy adagokat, mint az utóbbiaknál lehet, nem lehetne injiciálni akkor, ha e készítmények praecipitalnának a vérben.

Angioneurotikus tünetcsoport (nitritoid krízis).

Miután a kísérleti állatoknál a heveny mérgezési tüneteket a histochemiai Asb.-reactio segítségével messzemenőleg sikerült megmagyaráznunk és a humoralis praecipitatio-ra visszavezetnünk, megkíséreljük ezek eredményeit értékesíteni az emberre vonatkozólag is. Vizsgáltuk, hogy vajon embernél intravénás salvarsan injectioval kapcsolatos peracut vasomotoricus jelenségek (angioneuroticus tünetcsoport-nitritoid krízis) nem-e szintén ugyanezen okra: humoralis praecipitatio-ra vezethetők vissza.

Az, hogy humoralis dispersitascsökkenés Asb.-nál egyáltalában előfordul embernél is, következtethető abból, hogy viszonylag jelentékeny R. E. halmozódást már embernél is kimutathattunk.

Abból indultunk ki, hogy a heveny intolerantia tünetek fellépése függ az Asb. készítmény kvalitásától. Megvizsgáltuk a statisztikai adatokat, hogy nem-e az derül ki belőlük, hogy leggyakrabban vagy legsúlyosabb shock-tüneteket éppen azok a derivatumok okoznak, amelyek az állatoknál leginkább praecipitalnak? Az embereken tett észleletek alkalmatlan statisztikát adnak, mert heveny zavarok jelentkezését technikai fogásokkal mindenáron megakadályozni igyekeznek. De annyit constátálni lehet, hogy heveny intolerantia tünetek leginkább a dichlorhydratsalvarsannál, silber- és altsalvarsannál fenyegetnek, amelyek a vizsgált állataink vérében is legerősebben praecipitalnak.

— Másodszor azzal lehet föltevésünket támogatni, hogy a heveny krízis föllépésében ugyanazon sajátos törvényszerűséget lehet felismerni, mint a kísérleti állatok salvarsan-shock-jánál, utóbbinál pedig kimutattuk az összefüggést a humoralis praecipitatioval. Így kiterjedt tapasztalat bizonyítja, hogy krízis annál gyakrabban és annál súlyosabban lép fel, minél töményebb az oldat és minél gyorsabban történik az injectio. Ezeknek a tényezőknek a befolyása, amint megállapíthatjuk, épen azoknál a derivátumoknál evidens (dichlorhydrat-, Silber-, alt- és alkalisalt salvarsan), amelyek állatkísérleteinkben gazdag emboliát, erős reticuloendothelialis halmozódást mutatnak, tehát a vérben praecipitalnak.

A többi derivátumoknál, amelyek nem praecipitalnak, a concentrationnak és a befecskendés gyorsaságának nem lehet káros befolyása, hiszen azoknak nagyon tömény alkalmazása a praxisban bevált. Föltevésünk mellett szól a gyakorlat abban a tekintetben, hogy a különböző derivátumokat hogyan oldják intravenás beadáshoz: bizonyos derivátumok esetében (salvarsan, dichlorhydrat vagy natriumsó alakjában, ezüstsalvarsan, kevésbé neoezüstsalvarsan) a tapasztalat megmutatta, hogy oldásra nagy folyadékquantumot kell venni, máskülönben különösen gyors injectio esetén heveny zavarok fellépnének. Viszont vannak olyan derivátumok (sulfoxylsalvarsan, neosalvarsan, arsalyt), amelyeket általában igen tömény oldatban alkalmaznak, mert ennek káros hatását nem tapasztalták.

Szövettani leleteinkkel való összehasonlításból kitűnik, hogy az előbbi csoportban épen azok a derivátumok szerepelnek, amelyek az egérnél erősen praecipitalnak a vérben s ennél fogva tömény oldatban halálos shock-ot okoznak. Viszont a második csoport olyan derivátumokat foglal magába, amelyek az egerek vérében nem praecipitalnak s ennél fogva, amint kimutattuk, töményebb oldatban nem ártalmasak.

Nagy valószínűséggel következtethetjük ebből, hogy a főt megjelölt derivátumokat embernél is azért szükséges nagy hígításban alkalmazni, mert ezek a vérben praecipitalnak, míg a derivátumok másik csoportját egyáltalában azért lehetséges tömény oldatban alkalmazni, mert azok az ember vérkeringésében nem praecipitalnak.

Mindebből kitűnik, hogy heveny vasomotoricus zavarok fellépésének körülményei mindenképen visszatükrözik azokat a szabályszerűségeket, amelyeket egerek heveny Asb. shock-jánál megállapítottunk, — ennél fogva jogos következtetés, hogy a heveny zavarokat embernél is azonos ok: humoralis praecipitatio váltja ki.

Heveny zavarok fellépésére e mellett az egyén reactio-készsége is befolyással van.

Magyarázatunkat támogatja az, hogy különböző durva dispersiok (colloid fémek, festékek stb.) intravenás injectioja hasonló vasomotoricus zavarokat vált ki.

Azt, hogy humoralis Asb. praecipitatio a R. E. hirtelen megterhelése által okozza-e a zavarokat? vagy másként és az, hogy mennyiben szerepel capillaris embolusképződés a különböző derivatumoknál? — egyelőre nem dönthető el.

A szövettani Asb. képek és a retentio mechanismusa.

A R. E. halmozás egyik jelentékeny tényező az Asb.-ok retentioja és többszörös injectio esetén cumulatioja terén. A leginkább halmozódó praeparatumoknál a befecskendett adag igen nagy %-a a R. E.-be kerül, nagy R. E. depot-k pedig igen lassan ürülnek ki, egérnél egyszeri adagnál maximalis halmozás esetén ca. 20 nap alatt. A R. E. retentio leginkább a dichlorhydrat- és silbersalv.-nál, azután a neosilber- és altsalv.-nál szerepel s ezeknél, ha többszörös injectiok közt az intervallum kisebb, mint a kiürülési idő, előbb-utóbb cumulativ halál következik be. Asb. felhalmozva legtovább a májban marad. Tekintettel azon összefüggésekre, melyeket előbbi vizsgálataink kimutattak, a vegyi szerkezet humoralis praecipitatio és R. E. halmozás között, mondhatjuk, hogy Asb.-nál a szövetekben, közelebről a R. E.-ben való retentionnak és cumulationnak oka az Asb. molecula labilis szerkezete, az, hogy az ilyen sók egy *gyönge* savi, illetőleg *gyéngé* basicus karakterű Asb. componens vegyületei erős basissal, illetőleg erős savval.

De a retentionnak, illetőleg cumulationnak nem egyedüli lehetősége a szövetekben (a R. E.-ben, vagy mesenchymában) való megkötöttség, mert kimutattuk, hogy a sulfoxylsalv., mely erősen hajlik cumulatioira, a R. E.-ben csak minimalisan, mesenchymaticus rostokban egyáltalán nem köttetik meg.

A szövetekben halmozott Asb. localis hatásai.

A szövetekben halmozott Asb. nem indifferens a szövetekre nézve: a R. E. túlterhelése esetén egereknél a lépben a halmozási gyűrű területén degeneratív elváltozásokat, a májban pedig a maximalis Asb. halmozódás területén localisan szövetbántalmazást és elzsírosodást mutattunk ki, mely necroticus gócok fellépéséig fokozódhatik. Emberi esetünkben egy 10 éves lyssában elhalt gyermeknél, aki ante mortem 7 és 17 órával 2×10 ctgrm. neosilbersalv.-t kapott a májlebensyékben abban a zónában, ahol a Kupffer sejtek salv.-t tartalmaztak, a májsejtekben aprócseppes elzsírosodást találtunk; a legerősebb az elzsírosodás kifejezetten a salv.-al legerősebben telt csillagsejtek körül volt. Az állatkísérleti leleteink alapján valószínű, hogy itt az Asb. localis méreghatása szerepelt előidéző ok képen. Bonyos klinikai észleleteket kínálkozó gondolat volna a szövetekben specialisan a májban megkötött Asb. localis méreghatásával magyarázni, de leszögezzük, hogy ilyen következtetések dacára vizsgálataink eddigi eredményeinek ma még kellő biztossággal nem vonhatók le.

Asb. reactionkkal sikerült bebizonyítanunk egérnél, hogy egyes Asb. derivatumok, de nem mindegyik, a bőr histiocytaiba is eljutnak intravenás injectio esetén is s azokban halmozódnak. Utalunk arra, hogy itt egy eddig ismeretlen ténnyel állunk szemben, mely a salv. dermatitisekről szóló fejtegetésekben eddig nem szerepelt, holott nem lehetetlen, hogy a bőrelváltozások alakulásában jelentősége van. Érdekes, hogy a bőrben épen leginkább a sulfoxyalsalv. halmozódott, melytől a legtöbb dermatitist látták régebben, továbbá az eparséno, melyről van olyan adat, hogy hajlamos dermatitist okozni.

Toxicus salvarsan adagokkal előidézhető kórszövettani elváltozások az agyban.

Histochemiai reactionkkal folytatott vizsgálataink olyan eredményeket is hoztak, melyek a salv.-halál typicus kórszövettani leletének (encephalitis haemorrhagica s. purpura cerebri) keletkezésének kérdésével kapcsolatban is figyelmet érdemelhetnek. Csupán arra a kérdésre szorítkoztunk, hogy *miért producálható állatoknál toxicus salv. adagokkal hasonló kór-*

szövetteni kép, mint az emberi purpura cerebri, de nem terjesz-
kedhetünk ki arra, hogy az állatoknál experimentalisan létre-
hozható tünetek és kórszövetteni képpel mennyiben analog a
purpura cerebri embernél, elfogadható-e az összehasonlítás?
Vizsgálataink körén az utóbbi kérdés kívül esik.

Toxicus salv. adagok után nyulaknál, teng. malacoknál
kórszövetteni elváltozásképen mindenekelőtt nagyfokú vérbő-
ség, stasis és vérzések mutathatók ki az agyban (és a zsigerek-
ben) s ezt a kórszövetteni képet hasonlították össze az emberi
purpura cerebrivel (*Veszprémi és Marschalkó, Kritschewsky*).
Utalunk arra, hogy abban az esetben, ha ezek az állatok vala-
mely durva dispers anyagnak a vérpályába fecskendése után
anaphylactoid shock-ban elpusztulnak, rendszerint hasonló szö-
veti elváltozásokat lehet találni. Vizsgálataink histologiai úton
bebizonyították, hogy az altsalv. (és más „praecipitaló“ deri-
vatumok is) a vérbe jutva nagymennyiségű durva dispers csa-
padékot képeznek s ezáltal shockot, illetőleg shock-halált válta-
nak ki. Vizsgálataink ennek a bebizonyításával a szóbanforgó
kérdést is megvilágítják annyiban, hogy kimutatják egy humo-
ralis praecipitatio nagy szerepét Asb. intravenás injectiojánál,
tehát egy olyan toxicus factor jelenlétét és nagy szerepét, amely
képes és rendszeresen szokott előidézni olyan kórszövetteni ké-
pet, aminek a keletkezése itt a kérdés tárgyát képezi.

Egereknél bebizonyítottuk, hogy különösen dichlorhy-
drat-, silber- és altsalv. után nagy adagok esetén az agyban is
bőven találhatók Asb.-ből álló hajszáleres embolusok. Ez két-
ségtelenül figyelemre méltó lelet a szóbanforgó problema szem-
pontjából, de jelentőségét meghatározni ezidőszert még nem
tudjuk kielégítő biztossággal.

Die histologisch nachweisbaren Grundlagen der Giftwirkung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate mit besonderer Rücksicht auf die Shockwirkung.

Es wurde untersucht, inwiefern das histochemische Verfahren, welches ich zum Nachweis chemotherapeutischer Arsenobenzol- (Asb.) Derivate in den Geweben ausgearbeitet hatte, auch *beim Studium der Giftwirkung und der Erforschung ihrer Ursachen Anwendung* finden kann.

An Mäusen wurden vergleichende histochemische und toxikologische Untersuchungen mit folgenden Präparaten vorgenommen: Säueres und alkalisches Salvarsan, Silbersalvarsan, Neosilbersalv., Neosalv., Formaldehyd-Sulfit-Salv., Sulfoxylsalv., Eparséno, Arsalyt.

Die eigenartige Natur der Giftwirkung der Asb.-Derivate brachte es mit sich, dass es in diesem Falle sehr zweckentsprechend war, die Klärung eines toxikologischen Themas mit einer optisch-histologischen Methode zu versuchen. Es zeigte sich, dass gerade die akuten Vergiftungserscheinungen eine Ursache haben, die sich mit einer histochemischen Methode optisch demonstrieren lässt.

Das histochemische Verfahren ist das souveräne Untersuchungsverfahren der akuten Giftwirkung, des charakteristischen Asb.-Shocks.

Über die akut vergiftende und tödliche Wirkung der Arsenobenzolderivate nach deren intravenöser Injektion: der Arsenob.-Shock.

Es wurden verschiedene Derivate, verschiedene Lösungen injiziert. Sooft der typische Shock bzw. Shock-Tod eintrat, zeigte die Asb.-Reaktion stets dasselbe charakteristische Bild in

den Geweben: Zahlreiche Asb.-Emboli im kleinen Blutkreislauf, ziemlich viele im Kapillar-Gebiete der Aorta, starke Speicherung in den Zellen des Retikuloendothelialapparats (R. E.). Es muss also angenommen werden, dass das Asb. sobald es ins Blut gelangt war eine rapide Dispersitätsverminderung und eine Flokkulation durchmachte. Daraus folgt, *dass der den Forschern wohl bekannte Asb.-Shock dadurch zustande kommt, dass gewisse Asb.-Lösungen im Blute rapid präzipitiert werden, wodurch eine grosse Menge grob verteilter ungelöster Materie in den Kreislauf gelangt.* Der histochemische Asb.-Nachweis demonstriert unmittelbar und deutlich die Ursache des Shocks bzw. Shock-Todes. Diese Ursachen werden innerhalb des Organismus klar vor Augen geführt, ein Ergebnis, welches bisher mit keiner Methode erreicht werden konnte. Hiermit ergeben sich neue experimentelle Möglichkeiten zur toxikologischen Forschung.

Es ist ohne weiteres klar, dass das, was wir beim Shock mit der Asb.-Reaktion zu sehen bekommen, den toxischen Faktor selbst darstellt. Beachtet man bloss die Unmenge der Asb.-Emboli, so hat man eine derartige Menge mechanischer Zirkulationshindernisse und Möglichkeiten endovaskulärer grober Insulte vor sich, dass schon diese Umstände vollständig genügen, um den akuten Shock bzw. Shocktod zu erklären. Der kausale Zusammenhang der akuten Erscheinungen wird aber auch durch den histologischen Befund erklärt. In einer grossen Anzahl meiner biologischen u. histochemischen Untersuchungen ist mir der Nachweis des Zusammenhanges zwischen Verteilung und Wirkung gelungen.

In einer Versuchsreihe untersuchte ich, welche Folgen das Überschreiten der Dosis tolerata maxima (i. e. jener Dosis, die gewöhnlich auch keine späten tödlichen Folgen hat) bei verschiedenen Derivaten hat. Es zeigte sich, dass bei einigen Derivaten schon das Injizieren dieser maximalen Dosis gegen Ende der Injektion akute Intoleranz-Erscheinungen hervorruft, bei nur geringem Überschreiten des Grenzwertes aber kommt es regelmässig zu einem typischen letalen Shock (Altsalvarsan, Silber- und Neosilbersalv.). Bei dem Vergleich mit den histologischen Befunden zeigt es sich, dass sich gerade jene Asb.-e so verhalten, die viel Emboli und ein grosses R. E.-ialis Depot bilden,

d. h. im Blute stark präzipitiert werden. Von anderen Derivaten hingegen konnte auch die doppelte Maximaldosis verabreicht werden, ohne dass sich unmittelbar nach der Injektion irgendwelche Intoleranzerscheinungen (Shock) gezeigt hätten, die Mäuse gingen erst später zugrunde (Eparséno, Arsalyt). Es sind dies eben die Präparate, welche im Blute — nach den histochemischen Untersuchungsergebnissen — überhaupt nicht präzipitiert werden.

Bei Asb.-en kommt es nicht deshalb zum Shock, weil Asb. injiziert wird, sondern weil eine grosse Menge von Niederschlägen in den Kreislauf strömt. Der Shock hängt bloss mit den Dispersitätsverhältnissen zusammen, bei seinem Entstehen spielen physiko-mechanische Ursachen eine wichtige Rolle. Es gelang mir nachzuweisen, dass in allen Fällen, bei denen es zu einem Asb.-Shock gekommen war, die Zirkulation mit ungelösten Präzipitatsmassen überfüllt war; gelangt aber in ähnlicher Form eine grosse Niederschlag-Menge in die Zirkulation, so kommt es zu einem ganz ähnlichen Shock, auch dann, wenn der Stoff aus dem das Präzipitat gebildet wird nicht Asb., sondern z. B. ein organischer Farbstoff ist. Benzopurpurin, Azoblau werden, wie ich zeigen konnte, in ganz analoger Weise im Körper verteilt, wie z. B. Salvarsan oder Silbersalvarsan. Falls nach intravenöser Injektion ungefähr derselbe Grad der Embolusbildung und der R. E.-ialen Speicherung mikroskopisch zu sehen ist, wie nach einer Asb.-Shock-Dosis, dann ist auch ein vollkommen analoger Shock bzw. Shock-Tod zu erwarten. Wurden jedoch aus derselben Farbstoffreihe Verbindungen verwendet, welche mehr SO_3Na -Gruppen enthalten (Trypanblau, -rot), daher im Blute keinen Niederschlag bilden, dann kam es auch nach äquivalenten Dosen nicht zum Shock. Für den Shock ist also bloss das Präzipitat verantwortlich.

Auf Grund jener Zusammenhänge, welche sich zwischen der chemischen Struktur der Asb.-Derivate und der humoralen Präzipitation aus meinen früheren Untersuchungen ergaben, darf ich heute sagen; dass die Ursache des Asb.-Shock letzten Endes in der schwach sauren, bzw. basischen Natur des Dioxydiamidoarsenobenzol bzw. des Silberdioxydiamidoarsenobenzol zu suchen ist. Infolgedessen bilden diese Präparate mit starken Basen bzw. Säuren labile hydrolysierende Salze, wodurch

aus den injizierten Lösungen im Blute ungelöstes Asb.-Komponent abgespalten wird. Von Seiten des Organismus spielt bei der Entstehung des Shocks als entscheidender Faktor das Elektrolyt-Milieu des Blutes eine Rolle.

Das Histologische Arsenobenzolbild und die „Entgiftung“ der Arsenobenzole.

Wenn meine Behauptung, dass die akute Shock-Wirkung auf der Bildung von mit rascher R. E. Speicherung einhergehenden Asb.-Emboli beruhe, sich als richtig erweist, dann ist zu erwarten, dass es gelingt, den Shock zu verhindern oder zu mildern, wenn es gelingt, die humorale Präzipitation zu verhindern oder zu mildern. Tatsächlich ist mir auch der experimentelle Nachweis gelungen, dass es möglich ist, die Präzipitation zu verhindern; der Shock bleibt dann auch aus und die Toxizität des Präparats wird deutlich verringert. Bei dem Zustandekommen des humoralen Präzipitats spielt das Elektrolyt-Milieu des Blutes eine ausschlaggebende Rolle. Somit ist eine physikochemische Möglichkeit der Entgiftung gegeben: die Wirkung der Elektrolyte mittels *Schutzkolloiden* auszuschalten. Ich konnte zeigen, dass Gelatine bei Dinatrium- und Silbersalvarsan als Schutzkolloid wirkt. Mit Hilfe meiner histochemischen Reaktion konnte auch die Art dieser Wirkung in vivo nachgewiesen werden: Emboli entstehen überhaupt keine und die R. E.-iale Speicherung wird auf Stunden hinaus verzögert. Der akute tödliche Shock bleibt in diesen Fällen auch nach akut letalen Dosen aus. Bei Dinatrium-Salvarsan fanden schon Oliver und Yamada im Tierexperiment (Kaninchen), dass Gelatine den akuten letalen Shock verhindert und die Toxizität um ca. 40% verringert wird. Eine Erklärung für diese Wirkung konnten sie aber nicht finden, da ihnen eine Methode fehlte, mit der sie nachweisen konnten, was im Innern des Organismus geschieht. Ihrer Meinung nach bestehe die Wirkung darin, dass durch die Gelatine die Agglutination der roten Blutkörper verhindert wird. Dies ist ein Irrtum, richtig ist, dass die Gelatine die Abspaltung des ungelösten Asb.-Komponenten, die Bildung der humoralen Präzipitation verhindert.

Ein sowohl in Tierexperiment als auch in der Klinik be-

währte Methode ist die Entgiftung der Asb.-e mittels Zucker-
verbindungen; nach den bisherigen Erfahrungen verhindern
diese eben die akute Shock-wirkung. Mit meiner histochemi-
schen Reaktion ist es mir gelungen, bei einem stabi-
len Zucker-Salvarsan Präparat: dem Éparséno eine Er-
klärung für die geringe Toxizität der Zucker-Salvarsan
Kombinationen insbesondere für das Fehlen akuter Into-
leranzerscheinungen auf histologischen Wege zu finden.
Während sowohl von den Chorhydraten als auch von
den Na-Salzen des Dioxydiaminoasb. im Mäusekreislauf sofort
reichlich ungelöstes Asb.-Komponent abgespalten wird, welches
in den Gefäßen steckenbleibt bzw. im R. E. gespeichert wird
und somit zum Entstehen des Shock führt, kommt es nach mei-
nen Untersuchungen beim Éparséno, einem Zuckerderivat der-
selben Stammverbindung, überhaupt nicht zur Bildung von Em-
boli, die R. E.-iale Speicherung aber entwickelt sich erst nach
Stunden und ist auch dann bloss gering. Dem histologischen
Befund entsprechend, war auch eine akute Shockwirkung auch
nach Injektion der doppelten überhaupt noch tolerierten Dosis
nicht zu beobachten. Dieses histologisch demonstrierbare güns-
tige toxiologische Verhalten beruht m. E. darauf, dass das
Éparséno-Molekül besonders stabil ist, in anorganischer Serum-
flüssigkeit (1%-iges Normosal) wird es nicht ausgefällt und aus-
demselben Grunde auch im Blute nicht. Wir dürfen daraus fol-
gern, dass im allgemeinen die entgiftende Wirkung der Zucker-
verbindungen — in Bezug auf akute Giftwirkungen — darauf
beruhe, dass sie das Asb.-Molekül gegen die den Niederschlag
hervorrufenden Faktoren, also auch gegen das Blut, stabilisieren
und das Präparat im Kreislauf in Lösung halten. Anderenfalls
ist wegen der Labilität des Moleküls und wegen des Vorhan-
denseins hydrolysierender Lösungen für die Abspaltung eines
ungelösten Asb.-Komponenten reichlich Gelegenheit vorhanden.
Aus demselben Grunde kann auch eine andere Aenderung der
Struktur des Moleküls Shock-widrig wirken, z. B. die Steige-
rung des Säurencharakters des Dioxydiaminoasb.-s durch *Ein-
schalten saurer Gruppen*. Die Na-Salze solcher durch saure
Seitenketten substituierten Asb.-e (Neosalv., Formaldehyd-Sul-
fit-Salv.), sind zur Hydrolyse ungeeignet, sie erlangen eine hu-
morale Stabilität. Sie werden vom Blute aufgenommen ohne nie-

dergeschlagen, oder wenigstens ohne in besonderem Masse präzipitiert zu werden.

Auf Grund meiner Tierversuche ist anzunehmen, dass die Zugabe von Gelatine zu Dinatriumsalv., Silber- und Neosilbersalv. auch beim Menschen entgiftend wirke, eventuell kann man auf diese Weise Lösungen von stärkerer Konzentration verwenden. Ich erwähne hier, dass nach meinen Versuchen das Carbaminat des Bismethylaminotetraminoarsenobenzol (Arsalyt) im Blute überhaupt nicht präzipitiert wird, es wäre also angezeigt auch noch mit anderen Soda- bzw. Bikarbonat-löslichen Asb.-en (m-Diamine) Versuche anzustellen.

Der akute Asb.-Shock ist keine spezifische Asb.-Wirkung. Zu analogen Shock-Erscheinungen kann es stets kommen, wenn grob disperse ungelöste Stoffe in den Kreislauf gelangen. Man nennt dies einen anaphylaktoiden Shock, in diesem Sinne gehört auch der Asb.-Shock hierher. Es müssen sich daher jene Gesetzmässigkeiten zeigen, die für derlei anaphylaktoiden Shocks charakteristisch sind. Es ist von verschiedenen Stoffen bekannt, dass der Shock umso heftiger ist, je rascher und in einer je stärkeren Konzentration das anaphylaktoides Agens injiziert wird. Diese Erscheinung besteht auch bei Asb.-Derivaten, es war aber zu beweisen, dass sie mit der humoralen Präzipitation zusammenhängt. Dieser Beweis gelang mir denn auch auf histologischem Wege, indem ich zeigen konnte, dass dies nicht für alle Präparate gilt, sondern nur für jene, welche ausdrücklich im Blute präzipitiert werden. Bei nicht präzipitierenden hingegen fehlt diese Erscheinung; so kann man z. B. Eparséno, Arsalyt in gigantischen Dosen in stärkster Konzentration und rasch injizieren, ohne dass es zu einem letalen Shock käme. Es konnte ferner nachgewiesen werden, dass sich bei einer konzentrierteren Lösung ein gröberes Präzipitat im Blute bildet. Die Geschwindigkeit der Injektion und die Steigerung der Konzentration steigern nicht die Toxizität, weil in der Zeiteinheit mehr Asb., sondern weil mehr und ein gröberes Präzipitat in den Kreislauf gelangt.

Eine andere Erscheinung, welche eine gewisse Aenlichkeit mit Erscheinungen hat, welche bei anderen anaphylaktoiden Faktoren ebenfalls vorkommen, ist die Schutzwirkung vorhergegangener kleiner Dosen.

Das histologische Arsenobenzolbild und die Antianaphylaxieartigen Erscheinungen.

Danysz und insbesondere *Kolle*, *Schlossberger* u. *Leupold* zeigten, dass vorhergegangene kleine Asb.-Dosen im Tierexperiment gegen spätere absolut tödliche Dosen schützen. Klinische Erfahrungen scheinen diese Schutzwirkung zu bestätigen.

Ich untersuchte folgende Fragen:

1. Warum gibt es bei Asb.-en Schutz-Phänomene?

2. Warum ist das Schutz-Phänomen bei verschiedenen Derivaten verschieden stark ausgeprägt?

Ad. 1. Das Schutz-Phänomen bei Asb.-en hängt mit der Asb.-Präzipitation zusammen. Die verschiedensten Stoffe rufen, wenn sie in grob dispersem Zustand in den Kreislauf gelangen, einen Shock hervor, für diese Shocks ist das Schutz-Phänomen charakteristisch (*Lumière*). Es konnte histologisch nachgewiesen werden, dass wenige Augenblicke nach einer intravenösen Injektion gewisser Asb.-e die Kapillaren sich mit Asb.-Emboli und das R. E. sich mit Präzipitaten füllt, d. h. also dass ein fremder Stoff in grob dispersem Zustand in den Kreislauf gelangt. Ich konnte zeigen, dass eben dieser umstand den Shock auslöst. Folgerichtig müssen auch jene Erscheinungen auftreten, welche für den durch grob disperse Stoffe ausgelösten Shock charakteristisch sind, so eine Erscheinung ist eben auch das Schutz-Phänomen.

Ad. 2. Wenn die in Punkt 1. aufgestellte Schlussfolgerung zu Recht besteht, dann muss das Schutz-Phänomen bei verschiedenen Präparaten verschieden stark auftreten. Wie meine Untersuchungen nämlich zeigten besteht zwischen den verschiedenen Präparaten betreffs humoraler Präzipitation, Embolusbildung und R. E.-ialer Speicherung ein grosser Unterschied. Die Ergebnisse *Kolle*-s u. s. *Mitarbeiter* stimmen mit obiger Auffassung überein. Nach ihren Ergebnissen zeigt sich bei Sulfoxylsalv. kaum ein Schutz, bei Neosalv. schon mehr, bei Altsalv. ausgesprochen u. bei Silbersalvarsan kommt er maximal zur Geltung. Wie meine histochemische Reaktion zeigte, besteht dieselbe Reihenfolge auch in Bezug auf das humorale Verhalten: Die Präzipitation im Blute ist bei Sulfoxylsalv. nicht, bei Neosalv. schwach, bei Altsalv. deutlich u. bei Silbersalvarsan in hohem

Masse vorhanden. Das Schutz-Phänomen besteht also bei Asb.-en in dem Masse, in dem bei dem betreffenden Präparat die humorale Präzipitation und der dadurch ausgelöste Shock eine Rolle spielt.

Bei Versuchen an Mäusen zeigte sich, dass die Tolerabilität eines Präparats bedeutend herabgesetzt ist, wenn bei demselben eine starke humorale Präzipitation zu finden ist; es gesellt sich so eine quasi physiko-mechanische „Gift“-Wirkung zu der jedem Asb.-Derivat eigenen mit der biochemischen Giftnatur des Asb. zusammenhängenden Giftwirkung. Bei Präparaten mit besonders starker Präzipitation (Dichlorhydrat- und Silbersalv.) ist der Wert der Dos. tol. max. verhältnismässig am geringsten, während bei den nicht präzipitierenden Präparaten sehr hohe Werte zu finden sind (Sulfoxyl- und Formaldehyd-Sulfit-Salv.). So hohe Dosen, wie sie von letzteren vertragen werden, wären nicht möglich, wenn diese Präparate präzipitiert würden.

Angioneurotischer Symptomenkomplex.

Nachdem es mir gelungen ist die akuten Vergiftungserscheinungen im Tierexperiment mit Hilfe meiner histochemischen Asb.-Reaktion weitgehendst zu erklären und auf die humorale Präzipitation zurückzuführen, will ich versuchen, diese Ergebnisse auch für die Verhältnisse beim Menschen zu verwerten. Ich stellte Untersuchungen an, ob die bei Menschen nach intravenösen Salvarsan-Injektionen auftretenden perakuten vasomotorischen Erscheinungen (angioneurotischer Symptomenkomplex i. e. nitritoide Krise) nicht etwa auf derselben Ursache (der humoralen Präzipitation) beruhen.

Dass eine Verminderung der humoralen Dispersität der Asb.-e auch beim Menschen vorkommen kann, lässt sich daraus folgern, dass es mir gelungen ist, eine verhältnismässig hochgradige re.-iale Speicherung auch beim Menschen nachzuweisen.

Ich ging davon aus, dass das Auftreten akuter Intoleranzerscheinungen von der Qualität des Asb.-Präparats abhängt. Ich untersuchte statistische Daten, um zu sehen, ob nicht etwa die häufigsten und schwersten Shockerscheinungen durch jene

Derivate verursacht werden, von denen wir wissen, dass sie im Tierexperiment am stärksten präzipitieren. Die Beobachtungen an Menschen ergeben aber keine brauchbare Statistik, da man trachtet das Auftreten akuter Störungen mittels technischer Kunstgriffe zu verhindern. Das eine lässt sich aber feststellen, dass die Gefahr akuter Intoleranzerscheinungen am ehesten bei der Verwendung von Dichlorhydratsalvarsan, Silber- und Alt-salvarsan droht, also bei jenen Derivaten, welche im Blute der von mir untersuchten Tiere die stärkste Präzipitation zeigten.

Meine Annahme wird ferner noch dadurch unterstützt, dass man bei dem Auftreten der akuten Krise genau dieselbe eigenartige Gesetzmässigkeit beobachten kann, wie bei dem Salvarsanshock der Versuchstiere, bei letzterem habe ich aber den Zusammenhang mit der humoralen Präzipitation nachgewiesen. Wie man aus weitgehender Erfahrung allgemein weiss, tritt die Krise umso häufiger und umso schwerer auf, je konzentrierter die Lösung war und je rascher die Injektion erfolgte. Der Einfluss dieser Faktoren ist — wie dies nachzuweisen ist — insbesondere bei jenen Derivaten evident (Dichlorhydrat-, Silber- und alkalisiertes Salvarsan), welche in Tierexperiment zu reichlicher Embolus-Bildung, zu starker re.-ialer Speicherung führen, also im Blute präzipitiert werden.

Bei den anderen Präparaten, welche nicht präzipitieren, kann die Konzentration und die Geschwindigkeit der Injektion nicht schädlich sein, ihre Verwendung in stark konzentrierten Lösungen hat sich ja in der Praxis bewährt.

Für die Richtigkeit meiner Annahme spricht u. a. der Umstand, dass die verschiedenen Derivate zur Injektion in verschiedenen starken Lösungen verwendet werden müssen. Während ein Teil nur unter Zuhilfenahme grosser Flüssigkeitsmengen verwendet werden darf, da sich sonst — insbesondere bei raschem Injizieren — akute Störungen einstellen (Dichlorhydrat- oder Na-Salz-Salv., Silbersalv., weniger bei Neosilbersalv.), gibt es andere Derivate, welche allgemein stark konzentriert injiziert werden, ohne dass dabei irgend welche Schädigungen beobachtet worden wären (Sulfoxyl-, Neo-Salv., Arsalylt).

Aus dem Vergleich dieser praktischen Tatsache mit meinen histologischen Befunden geht hervor, dass die Derivate der ersten Gruppe eben jene sind, welche bei den Versuchen an

Mäusen eine starke Präzipitation im Blute zeigten, daher also in starker Konzentration einen tödlichen Shock verursachen. Die zweite Gruppe umfasst wieder jene Präparate, welche im Mäuseblute nicht präzipitieren, daher — wie ich zeigen konnte — auch in stärkerer Konzentration unschädlich sind. Hieraus lässt sich mit aller Wahrscheinlichkeit schliessen, dass auch beim Menschen die erste Gruppe der Derivate deshalb in grosser Verdünnung injiziert werden muss, weil sie im Blute präzipitiert werden, die Derivate der zweiten Gruppe hingegen überhaupt deshalb in starker Konzentration vertragen werden, weil sie im Kreislauf des Menschen kein Präzipitat bilden.

Aus all diesen Umständen geht hervor, dass die Bedingungen für das Auftreten akuter vasomotorischen Störungen allenfalls in jenen Gesetzmässigkeiten gegeben sind, wie ich sie für den akuten Asb.-Shock der Mäuse festgestellt habe. Es ist daher eine vollkommen berechtigte Schlussfolgerung, wenn man annimmt, dass akute Störungen beim Menschen durch dieselbe Ursache d. i. die humorale Präzipitation verursacht werden. Ausserdem hat natürlich auch noch die Reaktionsfähigkeit des Individuums einen Einfluss auf das Auftreten akuter Störungen.

Meine Erklärung wird noch durch die Tatsache unterstützt, dass auch andere grob disperse Stoffe (kolloide Metalle, Farbstoffe usw.) bei intravenöser Verabreichung vasomotorische Störungen hervorrufen können.

Ob die humorale Asb.-Präzipitation die Störungen durch die plötzliche Belastung des R. E. verursacht, andererseits inwiefern die Embolus-Bildung bei den einzelnen Derivaten eine Rolle spielt, lässt sich einstweilen noch nicht entscheiden.

Das histologische Arsenobenzolbild und der Mechanismus der Retention.

Bei der Erforschung der Frage der Retention und, nach mehrmaligen Injektionen, der Kumulation der Arsenobenzole, hat man mit der retikuloendothelialen Speicherung als wichtigen Faktor zu rechnen. Bei jenen Präparaten, welche am meisten gespeichert werden, gelangt ein grosser Teil der injizierten Menge in das R. E. Grosse R. E.-Depots werden sehr langsam entleert, z. B. bei Mäusen bei maximaler Speicherung in ca. 20

Tagen. Die R. E.-iale Retention spielt vorallem bei Dichlorhydrat- und Silbersalvarsan, dann noch bei Neosilber- und Altsalvars. eine Rolle; falls bei diesen Präparaten die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen kürzer sind, als die Entleerungszeit, kommt es früher oder später zum Kumulationstod. Asb. bleibt am längsten in der Leber gespeichert. In Anbetracht des Zusammenhanges, den ich zwischen der chemischen Struktur, der humoralen Präzipitation und der R. E.-ialen Speicherung nachgewiesen habe, darf man sagen, dass die Ursache für die Retention und Kumulation des Asb. in den Geweben nämlich im R. E. in der labilen Struktur des Salvarsan-bzw. Silbersalvarsan-Moleküls gegeben ist; diejenige Salze, die im R. E. stark gespeichert werden, sind Verbindungen eines *schwach* sauren bzw. *schwach* basischen Asbh.-Komponent mit einer starken Base bzw. mit einer starken Säure.

Die Speicherung in den Geweben (R. E. oder Mesenchym) ist aber nicht die einzige Möglichkeit der Retention bzw. Kumulation. Es gelang mir nachzuweisen, dass Sulfoxylsalvarsan, welches stark zur Kumulation neigt, im R. E. bloss minimal, in mesenchymatösen Fasern aber überhaupt nicht gespeichert wird.

Die lokalen Wirkungen des in den Geweben gespeicherten Asb.

Das in den Geweben gespeicherte Asb. ist für diese nicht indifferent. Bei der Überlastung des R. E. konnte ich an Mäusen in der Milz in der Gegend der Speicherungsringe degenerative Veränderungen, in der Leber auf das Gebiet der maximalen Asb.-Speicherung lokalisierte Gewebsschädigungen und fettige Degeneration nachweisen. Diese Schädigungen können sich bis zum Auftreten nekrotischer Herde steigern. Was meine diesbezüglichen Beobachtungen am Menschen anlangt, fand ich bei einem 10 J. alten, an Lyssa verstorbenen Kinde, das 7 und 17 h. a. mortem 2×10 cg. Neosilbersalvarsan erhalten hatte, in den Leberläppchen in der Zone, in welcher die Kupffer-Zellen Salvarsan enthielten, in den Leberzellen eine Verfettung in Form kleiner Fett-Tröpfchen, am stärksten war die Verfettung entschieden in der Umgebung der mit Salvarsan am stärksten gefüllten Sternzellen. Nach meinen Befunden im Tierexperiment

ist anzunehmen, dass hier die lokale Giftwirkung des Asb. die auslösende Ursache war. Es scheint naheliegend, gewisse klinische Erscheinungen mit einer lokalen Giftwirkung des in den Geweben, insbesondere in der Leber, gebundenen Asb. zu erklären, heute müssen wir uns aber sagen, dass wir derlei Schlüsse — trotz unserer bisherigen Ergebnisse — mit Sicherheit noch nicht ziehen können.

Mit meiner Asb.-Reaktion ist mir an Mäusen gelungen nachzuweisen, dass einige Asb.-Derivate, aber nicht alle, nach intravenösen Injektionen auch in die Histozyten der Haut gelangen und dort gespeichert werden. Wir haben es hier mit einer bisher unbekannten Tatsache zu tun, welche bisher bei den Mitteilungen über Salvarsan-Dermatitiden noch nicht beachtet wurde, obwohl nicht auszuschliessen ist, dass bei der Beurteilung der Hautveränderungen damit zu rechnen sein wird. Interessant ist der Umstand, dass in der Haut am ehesten Sulfoxylsalvarsan gespeichert wird, bei dem bisher die meisten Dermatitisen beschrieben wurden, ferner Eparséno, von dem bekannt ist, dass es verhältnismässig leicht Dermatitis verursachen kann.

Mit toxischen Salvarsan-Dosen hervorgerufene pathologisch-histologische Veränderungen im Gehirn.

Die Untersuchungen mit meiner histochemischen Reaktion erbrachten auch Ergebnisse, welche geeignet sind, auf die Frage der Entstehung des typischen pathologisch-histologischen Befundes beim Salvarsantod (Encephalitis haemorrhagica s. purpura cerebri) ein neues Licht zu werfen. Ich habe mich einstweilen nur mit der Frage befasst, warum bei *Tieren mit toxischen Salvarsan-Dosen ein ähnliches pathologisch-histologisches Bild hervorgerufen werden kann, wie das der menschlichen Purpura cerebri*. Die Frage inwiefern zwischen den bei Tieren experimentell erzeugten Symptomen und den pathologisch-histologischen Bildern einerseits und der menschlichen Purpura cerebri andererseits eine Analogie besteht, ob ein Vergleich erlaubt ist, wurde bei meinen Untersuchungen einstweilen ausser Acht gelassen.

Nach toxischen Salvarsan-Dosen sind bei Kninchen, Meer-

schweinchen als pathologisch-histologische Veränderungen vor allem eine starke Hyperämie, Stase und Blutungen im Gehirn (und in den Eingeweiden) nachzuweisen. Dieses histologische Bild wurde mit der menschlichen Purpura cerebri verglichen (*Veszprémi u. Marschalkó, Kritschewsky*). Ich erwähne, dass meist ähnliche Gewebsveränderungen bei diesen Tieren zu finden sind, wenn sie nach Injektion irgend eines grob dispersen Stoffes in den Kreislauf an einem anaphylaktoiden Shock zugrunde gehen. Meine Untersuchungen haben auf histologischem Wege beweisen, dass Altsalvarsan (und andere „präzipitierende“ Derivate), wenn sie ins Blut gelangen eine grosse Menge von grob dispersem Niederschlag bilden und auf diese Weise einen Shock bzw. einen Shock-Tod hervorrufen. Mit diesem Nachweis ist auch obige Frage beleuchtet, indem meine Untersuchungen zeigten, dass die humorale Präzipitation bei der intravenösen Asb.-Injektion eine grosse Rolle spielt, man daher mit einem toxischen Faktor zu rechnen hat, der zur Entstehung solcher pathologisch-histologischer Bilder führen kann und meist auch führt, deren Zustandekommen eben den Gegenstand unserer Frage bildet.

Bei Mäusen fand ich, insbesondere nach Injektionen grosser Dosen von Dichlorat-, Silber- und Altsalvarsan, im Gehirn reichlich aus Asb. bestehende Kapillar-Embolien. Dies ist jedenfalls ein beachtenwerter Befund im Sinne obigen Probleme, obzwar seine Bedeutung z. Z. noch nicht völlig geklärt werden kann.

Irodalom.

1. *Fleig, C.*: La toxicité du Salvarsan. Paris, 1914. Maloine
2. *Oliver, I. and Yamada, S. S.*: Proc. of the soc. f. exp. biol. and med., 1921. Vol. 18. p. 313.; u. ott 1922. Vol. 19. p. 304.; Journ. of Pharmac. and exp. Ther., 1922. Vol. 19. p. 199.; u. ott 1922. Vol. 19. p. 393.
3. *Pomaret, M.*: Presse méd., 1922. T. 30. p. 124.; Revue belge d'urologie et de dermatosyphiligraphie, 1922. T. 5. p. 49.
4. *Schlossberger, H.*: Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie. 1924. Kolle—Zieler: Handb. der Salvarsantherapie, Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, 1924—25. Bd. 1. S. 19.
5. *Kolle, W.*: Ver.-Ber., Derm. Wochenschr. 1924. Bd. 78. H. 24. S. 677.
6. *Kritschewsky, I. L. und W. I. Awtonomow*: Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1925. Bd. 149. H. 2. S. 339.

7. *Kritschewsky, I. L.* und *K. A. von Friede*: Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1923. Bd. 144. H. 1. S. 60.
8. *Kritschewsky, I. L.*: Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1923. B. 144. H. 1. S. 46.
8. *Kritschewsky, I. L.*: Centralblatt f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1924. Orig., Bd. 92. S. 277.
10. *Kritschewsky, I. L.* und *K. A. Friede*: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther., 1925. Bd. 43.
11. *Bauer, H.* und *L. Beuda*: Chemie der organischen Arsenverbindungen. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, Bd. 1. 1924. S. 343.
12. *Jeanselme, El* et *M. Pomaret*: Bull. de l'acad. de méd. 1921. T. 86.; Ann. de Méd. 1921. T. 10. p. 467.
13. *Oliver, I.* and *E. Douglas*: Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1922. Vol. 19. p. 187.
14. *Collier, W. A.*: Amerikanische experimentelle Arbeiten über die Salvarsane. Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskrankh. 1922. Bd. 6. S. 129.
15. *Roth, G. B.*: Publ. Health Rep. 1921. Vol. 36. Nr. 33. p. 1990.
16. *Lake, G. C.*: Am. Journ. of Syphilis, 1921. Vol. 5. p. 96.
17. *Roth, G. B.*: Publ. Health. Rep., 1921. Vol. 36. p. 661.
18. *Roth, G. B.*: Am. Journ. of Syphilis, 1921. Vol. 5. p. 588.
19. *Lumière, A.*: Le Problème de l'Anaphylaxie. 1924. G. Doin, Paris.
20. *Jackson, D. E.* and *Raap, G.*: Journ. of laborat. and clinic. med. 1920. Vol. 6. p. 1.
21. *Jackson, D. E.* and *Smith, M. J.*: Journ. of Pharmacol. and exp. Ther. 1918. Vol. 12. p. 221.
22. *Danysz, I.*: C. r. de l'Acad. des sciences, 1916. T. 163. p. 246., 535., 1917. T. 164. p. 746.
23. *Kolle W., Schlossberger, H.* and *Leupold, F.*: Mediz. Klinik, 1920. Nr. 15. S. 363.
24. *Lumière, A.*: Paris Médical, 1925. Nr. 10.; Presse Méd., numéro du 1er septembre, 1926.
25. *Jancsó, N., jun.*: About the derivatives of arsenobenzene and the acid azo-stains and their similar distribution in the organism. Arch. f. experim. Zellforschung etc. 1928. Bd. VI. Verh.-Heft.
26. *Schmidt, P.*: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1917. Bd. 83. S. 89.
27. *Schmidt, P.* und *Schürmann*: Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1918. Bd. 86. S. 195.
28. *Dold, H.*: Arch. f. Hyg. 1920. Bd. 89. S. 101.
29. *Doerr, R.*: Allergie und Anaphylaxie, Kolle—Wassermann: Handb. d. pathog. Mikroorganismen. Bd. 2. II.: G. Fischer, Jena, 1913.
30. *Lumière, A.* et *Coutuier, H.*: Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, 1924. T. 179. p. 218.
31. *Lumière, A.*: Acad. des Sciences de Paris: Séance du 20 octobre 1924.; Les Annales des Laborat. A. Lumière, 1924. Lyon.

32. *Lumière, A. et Couturier, H.*: Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1924. T. 21. p. 716.
33. *Lumière, A. et Couturier, H.*: Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Thér. 1925. Vol. 30. fasc. I—II.; u. oft 1926. vol. 31. fasc. III—IV.
34. *Lumière, A.*: Anaphylaxie et flocculation; Paris Médical, 1925.
35. *Melik-Megrabow, A. M.*: Dissertation inaugurale, Odessa, 1919.
36. *Friedberger, E., Szymanowsky, Kumagai, Odaira, Lurá*: Zeitschr. f. Immunitätsf., 1912. I. Teil, Orig., B. 14. H. 4.
- Friedberger, E.*: Die Anaphylaxie; Kraus—Brugsch: Spez. Path. u. Ther. innerer Krankh., Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, Bd. 2. Teil 1. 1919.
37. *Wassermann, M. und Keysser*: Fol. serol. 1911. Bd. 7. H. 3.
38. *Pfeiffer, H. und Mita*: Zeitschr. f. Immunitätsf., 1909. Bd. 4. Nr. 4.
39. *Calvary*: Münch. med. Wochschr., 1911. Nr. 27.
40. *Bessan*: Zentralbl. f. Bakt., 1911. I. Abt., Orig. Bd. 60. H. 7. S. 637.
41. *Cesà Bianchi*: Pathologia, 1911. Vol. 3. Nr. 65.
42. *Briot*: C. r. soc. biol. 1911. T. 71. Nr. 32.
43. *Champy et Gley*: C. r. soc. biol. 1911. T. 71. Nr. 26.
44. *Joseph, D. R.*: Journ. of exp. Méd. 1911. Vol. 14. p. 83., p. 179.
45. *Stühmer, A.*: Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1914. Bd. 120. S. 589.
46. *Doerr, R.*: Die Anaphylaxieforschung; Weichardt: Ergebn. d. Hyg., Bakt., Immunitätsf. u. exp. Ther. Bd. 5. Berlin, J. Springer, 1922.
47. *Coca, A. F. and Kosakai, M.*: Journ. of immunol. 1920. Vol. 5. p. 297.
48. *Milian, G.*: Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris 1914. T. 30. p. 224.; Ann. des malad. vénér., 1921. T. 16. p. 1.; Presse Méd. T. 29. Nr. 65. p. 643.
49. *Pinkus, F.*: Mediz. Klinik, 1920. Nr. 2.
50. *Milian, G.*: Bull. et même de la soc. méd. des hôp. de Paris, 1922. T. 38. u. 232.
51. *Pérges*: Presse méd., 1922. T. 30. p. 584. Presse méd., 1923. T. 31. p. 726.
52. *Zieler, K. und Birnbaum, G.*: Exantheme u. Ikterus bei Salvarsanbehandlung. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 2., 1925. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien.
53. *Galewsky, E.*: Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 48.; Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 5.
54. *Müller, H.*: Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 51.
55. *Fabry, J.*: Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 49.
56. *Willige*: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 46.
57. *Fraenkel und Grouven*: Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 34.
58. *Quyrat*: Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1912.
59. *Jaffé, R.*: Pathol. anat. Veränderungen nach Anwendung v. Salvarsanpräparaten. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 2., 1925. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien.
60. *Mestchewsky, G.*: Acta dermato-venereol., 1924. T. 5. p. 611. (Rei.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechts-Krankh., Bd. 17. S. 224.)

61. *Hanser*: Salvarsantodesfall, 18. Verh. d. Deutschen path. Ges., Jena, 1921. S. 116.

62. *Fabry, J.*: Klinische Erfahrungen mit Sulfoxyl-Salvarsan. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 2. 1925. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien.

63. *Duhot, R.*: Rev. belge d'urolog. et de dermatosyphiligr. 1921. T. 4. p. 88.; Scalpel, 1922. T. 75. p. 936.; Presse méd. 1922. T. 30. Nr. 6. p. 61.

64. *Müller, E. F.*: Zeitschr. f. klin. Mediz., 1927. Bd. 105. H. 1/2. S. 192.

65. *Fordyce, J. A., Rosen, I. and Myers, C. N.*: Americ. journ. of Syphilis, 1924. Vol. 8., Nr. 3. p. 377.

66. *Noffhaff, v.*: Deutsche med. Wochenschr., 1919. Nr. 13. S. 341.

67. *Mock*: Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 52. S. 1447.

68. *Zimmern*: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20. S. 1087.

69. *Sioli, F.*: Deutsche med. Wochenschr., 1920. Nr. 8.

70. *Giemsa, G.*: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20.

71. *Müller, E. F.*: Arch. of dermatol. a Syphilol., 1925. Vol. 12. Nr. 3. p. 349.

72. *Seyderhelm und Lampe*: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1925. Nr. 27.

73. *Eilbott, W.*: Zeitschr. f. klin. Medizin, 1927. Bd. 106. H. 5/6. S. 529.

74. *Silberstein, S.*: Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 144. H. 2.

75. *Wechselmann, W., Lockemann, G. und Ulrich, W.*: Arch. f. Dermat. u. Syph. 1923. Bd. 142. S. 163.

76. *Jancsó, N. jun.*: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1927. Bd. 56. 1/2. S. 135. — Deutsche med. Wochenschr., 1927. Nr. 27.

77. *Kolmer, J. A. and Lucke, B.*: Proc. of the path. Soc. of Philadelphia, 1921. Vol. 23. p. 69.

78. *Ullmann, K.*: idézve *Stühmer* után, Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 1. S. 489.; (Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, 1924.).

79. *Hooper C. W., Kolls, A. C. and Wright, K. D.*: Journ. of Pharm. a. exp. Ther. 1921. Vol. 18. p. 133.

80. *Nathan, E.*: Silbersalvarsan, Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 2.; Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien, 1925.

81. *Ullmann, K.*: Arch. f. Dermat. u. Syph. 1920. Bd. 125. S. 344. — Derm. Wochenschr. 1922. Bd. 74. S. 140. Ref.

82. *Naegeli, O.*: Reine Salvarsanbehandlung. Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie, Bd. 1. 1924. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien.

83. *Marschalkó, Th., v. und Veszprémi, D.*: Deutsche med. Wochenschr., 1912. Nr. 26. — Arch. f. Dermat. u. Syph. 1912. Bd. 114. S. 589.

84. *Kritschewsky, I. L. und Friede, K. A.*: Arch. f. Dermat. u. Syph., 1923. Bd. 144. H. 1. S. 60.

85. *Lumière, A. et Couturier, H.*: Arch. Internation. de Pharmacodyn. et de Thérapie. Vol. 31. fasc. 3—4. 1926.



IV. RÉSZ.

A chemotherapiás arsenobenzolszármazékok reticuloendothelialis halmozódásának jelentősége a chemotherapiás hatás szempontjából.

	Oldal
I. Mikroszkopikus adatok arsenobenzolszármazékok vitalis megoszlásáról	206
II. Különböző arsenobenzol-származékok megoszlásának viszonya a therapiás hatásképesességhez egér recurreus- és trypanosomafertőzésénél	210
III. Különböző arsenobenzol-származékok prophylaktikus hatásképesége egérrecurrensnél, kapcsolatban a megoszlási viszonyokkal	212
IV. Van-e a reticuloendothelialis halmozásnak qualitativ szerepe az arsenobenzolok chemotherapiás hatásában?	214
V. A reticuloendothelialis halmozás quantitativ befolyása a chemotherapiás hatásra egérrecurrensnél	221
VI. J. L. Kritschewski feltevése a chemotherapeuticumok hatáskifejtésének mechanismusáról és ennek kritikája	227
VII. A reticuloendothel chemotherapiás szerepének értelmezése	231
Összefoglalás	233
Die Bedeutung der reticuloendothelialen Speicherung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate vom Standpunkt der chemotherapeutischen Wirkung (zusammenfassung der Resultate)	238
Irodalom	243



Ehrlich egy kijelentése értelmében (*Ehrlich* és *Herter*¹) a vizsgálatoknak mindenkor érdekes lehetőséget nyit meg az, ha valamiképen sikerül valamely erős hatású anyagnak a sorát a testben mikroskoppal szemmel követni, mert ez alkalmat nyújt arra, hogy párhuzamos biológiai és mikroszkopos vizsgálatokkal *a megoszlás és a hatás összefüggését* pontosan megfigyelhessük, aminek — mondja *Ehrlich* — általános jelentősége magától értetődik. Ez a gondolat vezetett engem is ezekre a vizsgálatokra, midőn sikerült kidolgoznom egy olyan histochemiai eljárást, amellyel *arsenobenzol-származékokkal* kezelt állatokban (emberben is, alkalmas esetekben) a szervekből készített metszeteken, az arsenobenzolt a sejtekben és mikroszkopos szövet-strukturákban színezní lehet s így láthatóvá tenni.

Ez a módszer alkalmasnak bizonyult arra, hogy kiderítsem különböző chemotherapiás arsenobenzol származékok (salvar-san-készítmények) szervezetben való megoszlásának, megkötésének, halmozódásának és kiválasztásának mikroszkopos morfológiai viszonyait. Ezáltal lehetőség nyílt arra, hogy párhuzamos biológiai és histochemiai-mikroszkopos vizsgálatokkal megállapítsam a gyógyszernek a test belsejében való mikroskoppal látható viselkedése és biológiai hatásai összefüggését, és pedig nemcsak egyetlen anyag esetében, hanem erős biológiai hatású anyagoknak egy egész homolog csoportjánál.

A III. részben igyekeztem kimutatni, hogy arsenobenzol-származékoknak a szövetekben való kimutatására való módszerem jó szolgálatot tesz a *mérgező hatások* tanulmányozásánál: bizonyos sajátyszerű toxikus hatások okait ki lehetett deríteni a szövettani arsenobenzol-képek vizsgálata alapján. Kimutattam, hogy a módszer az arsenobenzol-származékok heveny shock-hatásának souverain vizsgáló módszere, mert e shock-

oknak olyan előidéző oka van, amely közvetlenül láthatóvá tehető ezzel a mikrohistochemiai reactioval.

Ezuttal azt a kérdést fogom tárgyalni, hogy *mennyiben értékesíthetők a histochemiai eljárásommal nyerhető adatok az arsenobenzol-származékok chemotherapiás hatásmechanizmusának értelmezésében?* Szolgálnak-e esetleg valamelyes felvilágosítással a különböző arsenobenzol-derivatumok, illetve készítmények parasitaellenes hatásaiban mutatkozó eltérésekre vonatkozólag? Megvizsgáltam azt, hogy *a testbe jutott arsenobenzolok viselkedésében histochemiai módszerem segítségével optikailag megfogható, vizsgálható mozzanatok miképpen folynak be a parasitaellenes hatás kifejtésére?* Különösen figyelemmel voltam éppen arra a kérdésre, hogy *mi a jelentősége a reticuloendothelialis halmozódásnak és reticuloendothelialis arsenobenzol-depot-k képződésének a chemotherapiás hatás szempontjából?*

Themájuknál fogva ezek a vizsgálataim a kutatás egyik legaktuálisabb irányába szorosan belekapcsolódnak. A reticuloendothelialis sejtrendszer jelentősége a salvarsan és általában a chemotherapeutikumok gyógyhatása szempontjából egy olyan problema, amely ezidőszert épen az érdeklődés középpontjában áll.

Mialatt én histochemiai úton igyekeztem megközelíteni a salvarsanok és a reticuloendothelialis rendszer viszonyának kérdését (*Jancsó*^{2), 3)}, főként egereken végzett vizsgálatokkal, azalatt *Kritschewsky I. L.* és *Meersohn I. S.*,⁴⁾ *Feldt A.* és *Schott A.*,⁵⁾ meg *Jungeblut C. W.*,⁶⁾ egymástól függetlenül, ugyanezen állatnál, felfedezték *a lépkiúrtás és reticuloendothel-blokád dyschemotherapiás hatását.* Elsősorban épen salvarsankészítményeknél bukkantak rá arra a jelenségre, hogy a specificus therapiás és sterilisáló hatás splenektomisált, vagy splenektomisált és ezenkívül még tussal vagy vascukorral blokált egerekben jelentékenyen gyengül, vagy akár teljességgel elmarad (*Feldt*⁶⁾ recurrens- vagy trypanosoma-fertőzéssel szemben. Ma tudjuk *Kritschewsky* és *munkatársai* (irodalom *Kritschewsky*,^{7), 8)} *Feldt*⁶⁾ és *Jungeblut*⁶⁾ vizsgálataiból, hogy a chemotherapeutikum kisebb-nagyobb fokú inaktiválódása ezen kísérleti feltételek között, nemcsak a salvarsanderivatumnak,

hanem igen sok más chemotherapeutikumnál*) is kimutatható, megvan különféle fertőzések esetén,**) megvan az egeren kívül a patkánynál is (*Lisgunowa A. W.*,⁷⁾ — úgy, hogy nem valószínű, hogy *Kritschewsky*nek az a véleménye, hogy itt egy általános érvényességű törvényszerűséggel állunk szemben. Amint először *Feldt*⁵⁾ leszögezte, a lépkiirtás, illetve a blockáddal kombinált lépkiirtás dyschemotherapiás befolyása odáig mehet, hogy a gyógyhatás teljesen felfüggesztettnek tűnik fel: a infectio a kezelt állatoknál ugyanolyan módon akadálytalanul továbbfejlődik, mint ugyanazon feltételek közt leledző kezeletlen egereknél, míg ugyanazon kísérletben a normalis controll állatok a chemicalia ugyanakkora adagára maggyógyulnak. Ilyen teljes inactiválódást sikerült kimutatnia *Feldt*nek pl. salvarsannál (Altsalvarsan savanyú oldatban, salvarsannatrium) egér recurrens- és nagana-fertőzése esetén, solganál-nál recurrens- és streptococcus-fertőzés esetén. A salvarsan- és neosalvarsamnak megfelelő *oxydok* hatása is gyengült, illetve egészen felfüggesztett volt. *Kritschewsky* is azt írja,^{7), 8)} hogy a germanin, a leghatásosabb trypanosomaellenes szer is, a lép hiánya esetén „nemcsak sterilizáló képességét veszti el, hanem sok esetben (40%) teljesen inactiv lesz, akár a destillált víz és a fertőzés szokásos menetét nem akadályozza“. Atoxyllal, trypaflavinnal végzett kísérleteknél szintén tapasztalta a trypanosoma-ellenes hatás „nyomtalan eltűnését“ lépkiirtás után.

Ezeknek a tüneteknek a felfedezői egyhangúlag azt a következtetést vonták le, hogy e kísérleteknél tulajdonképpen a reticuloendothelialis sejtszisztemnek bizonyos sajátos functioi manifestálódnak, mivel a lépkiirtás annyi, mint a reticuloendothel anatomiai megcsonkítása, a vascukor- vagy tus-injectio pe-

*) *Feldt* és *Schott*:⁵⁾ solgannal (*Au* készítmény), trypaflavin, Bayer 205 (Germanin), antimosan; *Jungeblut*:⁶⁾ Bayer 205; *Kritschewsky* és *társai*:⁷⁾ Bayer 205, atoxyl, oxyacetylaminophenylarsinsav, tartarus stibiat, trypaflavin, trypanvörös, pyromin, trypanosan. Tehát *alkaloidokat* kivéve (chimin, optochin, plasmochin stb.) úgyszólván minden fontosabb chemotherapeutikum-típusra van már példa.

**) *Spir. Duttoni* (*Kritschewsky* és *Meersohn*⁴⁾, *Spir. Obermeieri* (*Feldt* és *Schott*,⁵⁾ *Jungeblut*,⁶⁾ *Tryp. Brucei* (*Jungeblut*,⁶⁾ *Feldt* és *Schott*), *Tryp. suaru*, *Tryp. equiperdum* (*Kritschewsky*⁸⁾; *Streptococcus haemolyt.*, fertőzés egérnél halálos mennyiség 100-szorosával, kezelés *solganallal* (*Feldt* és *Schott*⁵⁾).

dig annyi, mint a reticuloendothel-működések módosító beavatkozás. *) Szerintünk e kísérletek megmutatták, hogy *salvarsannál és sok más chemotherapeutikumnál annak, hogy teljes gyógyhatást fejtsenek ki, illetőleg, hogy specificus hatást egyáltalában kifejtsenek, conditio sine qua non-ja a reticuloendothel anatómiai, illetve funcionalis épsége, normalis tevékenysége, illetve reactio-képessége.*

Feldt⁵⁾ is, Jungeblut⁶⁾ is, hivatkoztak kísérleti adatokra, melyek közvetve arra látszottak mutatni, szerzőkre, akik arra concludáltak, hogy a salvarsan a reticuloendothelben felhalmozódik. Ezen utalásokat nyilvánvalóan azzal az intentióval tették, hogy ezzel azt a szoros relatíót, melyet a salvarsan-hatás és a reticuloendothel között kimutattak, érthetőbbé tegyék, magyarázzák. Azonban eddig az arsenobenzol-származékok reticuloendothelialis halmozódása csak suppositio volt: erre vonatkozólag eddig exact adatok, amelyek azt bizonyíthatták volna, nem voltak és nem is lehettek, mert hiányzott egy oly módszer, mellyel azt közvetlenül vizsgálni, látni, mérni lehetett volna. Időközben ezirányú vizsgálataim teljes sikerre vezettek és nekem már kezemben volt egy olyan *histochemiai módszer, mellyel a salvarsant és a rokon vegyületeket a reticuloendothel sejtekben is láthatóvá lehet tenni s így e tünetényt közvetlenül és exact módon, különböző származékoknál, különféle állatoknál, különböző időpontokban, könnyedén meg lehet vizsgálni.* Vizsgálataim azt mutatták, hogy *a szemcsés reticuloendothelialis halmozódás tünete az arsenobenzolok körében tényleg előfordul,* sőt bizonyos származékoknál egereknél ritka szép példáit lehet látni annak, hogy a reticuloendothel milyen óriási mennyiségben képes felhalmozni és elraktározni idegen anyagokat. Ebben a helyzetben persze szinte előírt feladatként állott előttem az, hogy igyekezzek megállapítani, *milyen viszonyban van az arsenobenzolok reticuloendothelialis halmozása és depotképezése a reticuloendothelnek salvarsan-aktiváló működéséhez?* Amit a fennírt splenektomiás és blockád-kísérletekből megismertünk. Nem volt kizárt az sem, hogy ez

*) Megjegyzem, hogy ez a gondolatmenet t. k. nem egészen kifogástalan. Pl. ami a lépkírtást illeti, mi sem kezdeszünk azért, hogy a lépnek — e bonyolult szervnek — a kivétele tényleg nem jelent mást és többet, mint quasi a reticuloendothel egy darabjának eltávolítását.

ép a reticuloendothelialis halmozásban leli magyarázatát. *Feldt és Jungeblut* azért utaltak a salvarsan reticuloendothelialis halmozásának valószínűségére, hogy hihetőbbé tegyék azt az állításukat, hogy a reticuloendothel és a chemotherapeutikumok hatása között benső vonatkozások vannak, — most, hogy van már olyan módszer, amellyel a reticuloendothelialis halmozásviszonyok egy fontos chemotherapiás csoportnál megvizsgálhatók, lássuk, mi a tényleges jelentősége a halmozásnak ezen vonatkozások szempontjából.

Újabban *Kritschewsky*^{7), 8)} a moszkvai mikrobiológiai intézetnek (privát közlése szerint) mintegy 3000 idevágó állatkísérlete tanulságainak összefoglaló átnézete után, a chemotherapiás hatás mechanizmusának általános problémájára is kiterjeszti a következtetések körét és *azt a véleményt formálja, hogy a reticuloendothel chemotherapiái jelentősége éppen a reticuloendothel-sejtek anyagfaló működésén, reticuloendothelialis chemotherapeutikum-depot-k keletkezésén alapul.* A chemotherapeutikumok hatására vonatkozó ezen általános elmélet tehát éppen arra a folyamatra van alapítva (t. i. a reticuloendothelialis halmozásra), amelynek exact vizsgálására az eszközt, arsenobenzolszármazékok esetére, histochemiai módszerem kezembe adta. — Miután *Kritschewsky* professor volt szíves felhívni figyelmemet kísérleti eredményeire a splenektomisált egereken, tudósítottam arról, hogy nekem sikerült láthatóvá tenni a salvarsanderivatumokat a test belsejében és a reticuloendothelialis sejtekben és bizonyos készítményeknél éppen a lépben rendkívül sok felhalmozott arsenobenzol mutatkozik. *Kritschewsky* egy leveléből úgy veszem ki, hogy ezen észleleteimet föltevései megerősítésének tartja. A kérdés megítélése azonban, véleményem szerint, igen bonyolult dolog.

Ilyenformán még szorosabbra fűződtek azok a szálak, melyek histochemiai vizsgálataimat ezen kutatási irányhoz fűzik, miután ezek olyan elméleti nézet fölmerüléséhez vezettek, melynek ellenőrzésére éppen histochemiai módszerem szolgálhat souverain eszközül. Ennélfogva szükségessé vált ebben az irányban is részletesen kifejteni az eddigi eredmények consequentiáit.

I. Mikroszkopikus adatok arsenobenzol-származékok vitalis megoszlásáról.

E szakaszban röviden összefoglalva ismertetem azokat a histochemiai adatokat, amelyekre fejtegetéseimet alapítom. (A különféle arsenobenzolkészítmények megoszlási és halmozási viszonyaira vonatkozólag lásd még az I. részt; az eloszlási és localisatiós mechanizmust a II. részben tárgyaltam.)

Mikor fehér egérnél, intravenás befecskendés után histochemiai ezüstöző módszeremmel (I. I. rész) megvizsgáltam azoknak a chemotherapiás arsenobenzol-készítményeknek megoszlási képét a szervekből készült fagyasztott metszetekben, amelyeknél a chemotherapiás hatás viszonyát mikroszkopos megoszlásviszonyokhoz vizsgálni fogom, kitűnt, hogy azok *élesen elűtő megoszlási képet mutatnak s az eltérések jellemzők az illető praeparatumra.*

Ami a *reticuloendothelialis halmozást* illeti, átmenetek vannak attól az esettől, midőn a dosis tolerata maxima befecskendése után sem lehetett látni arsenobenzol szemcsés felhalmozódását a reticuloendothelben (*Arsalyt*: bismethylaminotetraminoarsenobenzolcarbaminat), egy másik szélsőséges esetig: midőn a maximalis adag beadása után meglepő arányokban rakodik meg a reticuloendothel arsenobenzol-csapadékkal (*ezüstsalvarsan*).

Ha erősen halmozódó praeparatumot fecskendeztem be a venába, pl. neoezüstsalvarsant vagy ép ezüstsalvarsant, azt találtam, hogy már 1 óra múlva dús halmozás képe mutatkozik *a reticuloendothelnek a vérmederrel közvetlenül érintkező sejtcsoportjaiban, az u. n. parti-sejtekben* („Uferzellen“, Siegmund). Tehát a reticuloendothelialis halmozódás folyamata ezen erősen halmozódó készítményeknél nagyon gyors (lásd alább). A kép az ezutáni órákban már változatlanoknak tűnik.

Azon készítmények közül, melyek szóba fognak kerülni, az *ezüstsalvarsan* (Silbersalvarsan „Höchst“) maximalis adagának ($\frac{1}{300}$ g. pro 20 g. testsúly) beadása után, a máj és lép reticuloendotheljében annyi arsenobenzol van, hogy *az ezüstöző reagenssel kezelt metszetek, 30 μ vastagság mellett, szabad szemmel sötétbarnák, a reticuloendothelben felhalmozott rengeteg salvarsantól.* Kétségtelenül a máj és a lép az a két szerv,

amely a salvarsanból a legtöbbet köt meg ilyen formában. Absolute talán a legtöbb salvarsan a májban van, de saját tömegéhez viszonyítva a salvarsan mennyiségét, a lép még dúsabb salvarsanban. A folliculusokat hatalmas ezüstsalvarsangyűrűk övezik. Szinte az a benyomás, hogy a szervben ilyenkor majdnem annyi az arsenobenzol, mint a szerv saját állománya.

Neoezüstsalvarsanból (Neosilbersalvarsan „Höchst“) $\frac{1}{175}$ g. pro 20 g. testsúly (= dos. tol. max.) beadása után kevesebb salvarsan található a reticuloendothel parti sejtjeiben, de még mindig igen hatalmas mennyiség.

Alkalisált salvarsannál (Salvarsan „Höchst“), a maximális adag ($\frac{1}{300}$ — $\frac{1}{200}$ g. pro 20 g. testsúly) beadása után, kevesebb salvarsant találtam a reticuloendothelben, mint ezüstsalvarsan után.

Mind e három féle salvarsannál a reticuloendothelialis halmozás mellett még jelentős, szervben lekötött arsenobenzol-mennyiséget jelent, az a *nagyszámú arsenobenzol-embolus*, amely ezen készítmények visszeres befecskendése után a *tüdőben* kimutatható. A II. részben bebizonyítottam, hogy ilyen arsenobenzolos embolusok keletkezése szükségszerűleg jár együtt a gyors és nagyfokú reticuloendothelialis halmozással, mert mindkét dolognak közös oka van: praecipitatumképződés a befecskendett arsenobenzolból a vérben. Az oldatlan alakban kiváló arsenobenzolnak finomabb, mikro- és ultramikroszkopikus részecskékből álló portioja az, amely gyorsan felhalmozódik és megjelenik a reticuloendothelben, — egyszersmind azonban mindig dúrvább arsenobenzolos flocculusok is keletkeznek s ezek a hajszál- és praecapillaris erekben fennakadva, képezik az embolusokat. Ezek az arsenobenzolembolusok kb. 3—4 napig *persistálnak* a tüdőben; ezalatt lassan oldódnak és fogy a számuk.

Neosalvarsannál („Höchst“) a maximális adag ($\frac{1}{140}$ — $\frac{1}{150}$ g. pro 20 g. testsúly) esetén is rendszerint*) csak kis fokot ér el a reticuloendothelialis halmozás. Az első óra végén még csak nyomokban van salvarsan a reticuloendothelben, a követ-

*) Nehány kísérletnél erősebb reticuloendothelialis halmozódást és elég sok tüdőembolust is tapasztaltam. Az eltérések oka még nincs teljesen tisztázva. Mindenesetre az oldatok concentratioja is befolyásolhatja a viselkedést a testben (V. ö. II. rész.)

kező 24 óra folyamán lassankint fejlődik ki bizonyos fokú sejt-halmozódás. Ellenben nagyfokban szerepel itt a szervekben való megkötésnek másik formája: *a kötőszöveti rostrendszer bizonyos elemeibe való beivódás*, ami az előbbi készítményeknél csak alig mutatkozik. Neosalvarsan injectio után bizonyos kötőszövetes rostok és fibrillák annyi arsenobenzolt vesznek magukba, hogy az ezüstöző reagenssel egész feketére színeződnek, így pl. a lép egész trabecularis váza (lásd bővebben az I. részben). Elég jelentékeny lehet az az arsenobenzol-mennyiség, amely ilyen módon lekötetik a szervekben, különösen az erek falzatában és mesenchymatikus szerv-vázakban.

Sulfoxylsalvarsan („Höchst“, stabilisált oldatban) és *eparséno* (Pomaret 132, „Poulenc“) maximalis adagok nyújtása esetén is csak *minimalis mértékben halmozódnak a reticuloendothelben*. Az I. órában még csak nyomokban jelentkezik arsenobenzol a reticuloendothel sejtjeiben, azután lassan, nagyon finom arsenobenzol-reactiót adó szemcsézet jelentkezik, de a halmozás foka a culminálás idején is csak igen csekély, *hasonlíthatatlanul kevesebb* arsenobenzol van ilyenkor a reticuloendothelben, mint pl. az ezüstsulvarsanok injectiója után. Ezüstsulvarsan egyszeri maximalis adaga után az arsenobenzol mennyisége a reticuloendothel sejtekben kb. 15 napi folytonos ürülés után lesz csak olyan kevés, mint ezeknél a praeparatumoknál szokott lenni a halmozás tetőfokán. A halmozás maximuma eparséno-nál kb. 24 óra, sulfoxylsalvarsannál kb. 50 óra múlva áll be. A mesenchymatikus rostok ezeket a derivatumokat *nem* kötik.

Végül *arsalyt*-nál („Höchst“, Op. Nr. 4., 1915-ben készült oldat) *reticuloendothelialis halmozást nem is észleltem*. A kötőszövet sem köti, csak a lépstromában volt egészen halvány reactio.

Fontosak szempontunkból az alábbi adatok a reticuloendothelialis halmozás mennyiségi és időbeli viszonyaira vonatkozólag:

Aki sokat foglalkozott durva dispers colloidok, illetve suspensiók reticuloendothelialis halmozásának tanulmányozásával, amelyek practice egész mennyiségükben lerakódnak a parti sejtekbe, bizonyos gyakorlatra tesz szert a megítélésben és hozzávetőlegesen következtetni tud arra, hogy a felhalmozott álla-

potú idegen anyag kb. mekkora abszolút mennyiségnek felelhet meg. Ha felelnem kellene arra a kérdésre, hogy pl. legnagyobb adag ezüstsalvarsan beadása után a reticuloendothelben felhalmozódott arsenobenzol-mennyiség *minimum* mekkora hányada lehet a befecskendezett össz mennyiségnek, merném mondani, hogy annak legalább is 50%-a. De azt hiszem, hogy a valóságos mennyiség ilyen maximalisan halmozódó származékoknál inkább a 100-hoz esik közelebb, mint az 50%-hoz.

Ez a dús halmozódás a reticuloendothelben meglepő gyorsan fejlődik ki. Injectio után 3—4 *perccel* már a halmozásnak dús képét lehet találni. Többször tapasztaltam, hogy pl. 10'-el a mintegy 3'-ig tartó injectio után, ezüst- vagy neoezüstsalvarsannál, a halmozás már tetőfokán van: a sejtekben felhalmozott salvarsanmennyiség 2—3 óra múlva leölt állatokban sem volt észrevehetőleg több.

A sejtekben egyszer felhalmozott salvarsanpraecipitatum onnan nagyon lassan ürül ki. Egyszeri maximalis ezüstsalvarsan adag után a reticuloendothelialis rendszer teljes kiürülése mintegy 20 napot vesz igénybe. Maximalis ezüst- vagy neoezüstsalvarsan adag injectioja után 24 órával a halmozás még maximumán látszik lenni, a kiürülés csak a 48 óra múlva meg-ejtett vizsgálatnál kezd jól észrevehető lenni. Ezután napról-napra, jól észrevehető különbséggel, egyenletes tempóban, fogy az arsenobenzol mennyisége a reticuloendothelben.

Subcutan befecskendés esetén a bőr és a bőralatti rétegek halmozósejtjeiben jön létre nagyfokú granularis halmozódás, azon derivatumoknál, amelyek intravenás adás esetén is erősen halmozódnak (a belső szervekben). Az erősen halmozódó salvarsanféleések bőr alá fecskendése esetén a belső szervek, a máj, a lép stb., reticuloendothelialis sejtjeiben granularis halmozódás, néhány neoezüstsalvarsannal végzett tájékozódó kísérletem szerint, legfeljebb csak minimalis mértékben jelentkezik, azaz, úgy látszik, hogy subcutan adagolás esetén jelentősebb reticuloendothelialis depot-képződés a belső szervekben nem szerepel. Ezt azonban ezidőszerint még csak fenntartással mondhatom, mert a kísérletek még csak most vannak folyamatban.

A következő szakaszban foglalt táblázatok tartalmazzák a különböző arsenobenzol-készítmények megoszlásviszonyaira és chemotherapiás hatására vonatkozó kombinált adatokat.

II. Különböző arsenobenzol-származékok megoszlásának viszonya a therapiás hatásképességhez egér recurrens- és trypanosoma-fertőzésénél.

A histochemiai eljárásommal tanulmányozott arsenobenzol-készítmények egér recurrens- és trypanosoma-fertőzésénél (Tryp. Brucei) kifejtett therapiás hatására vonatkozólag már készen találtam a szükséges adatokat *Kolle*⁹⁾ pontos, nagyszabású vizsgálatokon alapuló összehasonlító gyógyérték-meghatározásaiban.

Histochemiai módszeremmel nyert adataimat *Kolle* adataival kombinálva, a 211. l.-on a következő összeállítás tünteti fel.

A legfontosabb összefüggések, amelyek ebből az összeállításból kitűnnek, a következők:

Recurrensnél:

a) *A sulfoxylsalvarsan, amely csak egészen minimalis mértékben halmozódik a reticuloendothelben, már igen kis adagban ($\frac{1}{100}$ g.) meggyógyítja az egérrecurrenst, gyógyértéke pedig messze kiemelkedően a legjobb (1 : 7). Kolle szerint a sulfoxylsalvarsan „állatkísérletben kimagaslóan a leghatásosabb az összes eddig ismert készítmények között recurrensspirochae-tákkal szemben“ (l. még: Schlossberger¹¹⁾ 95. l.).*

b) *Az ezüstözött salvarsanok, amelyek maximalisan halmozódnak a reticuloendothelben, felfokozott hatást itt (szemben a syphilis- és trypanosoma-fertőzéssel) nem mutatnak. Ezt Schlossberger is mint feltűnő tényt regisztrálja (¹¹⁾ 98. l.).*

c) *Gyógyító képessége van az arsalytnak is, amely nem halmozódik a reticuloendothelben.*

Trypanosomáknál:

Igen feltűnő, pontos és kifejezett párhuzamosság mutatkozik a vizsgált készítménycsoportban a reticuloendothelialis halmozás és a chemotherapiás hatásképesség között.

a) Azok a származékok, amelyek a reticuloendothelben nem (arsalyt) vagy csak minimalis mértékben (sulfoxyl-salvarsan) halmozódnak, viszonylag legkevésbé képesek befolyásolni a fertőzést, sőt *nem is képesek azt meggyógyítani. Kolle*⁹⁾ a sulfoxylsalvarsan- és arsalyt-típusú vegyületekről, ezt mondja: „mindkét vegyületcsoport relative gyenge vagy semmi hatást sem fejt ki trypanisomákra“.

Különböző arsenobenzolszármazékok vitalis megoszlásának viszonya a therapiás hatásképességhez egér recurrens- és trypanosoma-fertőzésénél.

Készítmény neve	Megoszlás visszeres befecskendezés után, histochemiai vizsgálataim szerint				Gyógyhatás kapcsolatban a tolerabilitásra vonatkozó értékekkel, Kolle szerint							
	Adag* (1 cm ² H ₂ O- ben)	Arsenobenzol- embolusok a tüdőben	Beivódás kötőszöveti rostokba	Reticuloendothe- liális halmo- zódás	R e c u r r e n s					T r y p a n o s o m á k		
					Dosis tox.	Dosis tol.	Gyógy- adag	Reci- diva	Index	Gyógy- adag	Reci- diva	Index
Silbersalvarian	1:300	+++	minimalis	+++	1:225 i. v.	1:300	1:1000	1:1200	1:3.5	1:4500	1:6000	1:22
Neosilbersalvarian	1:180	++	minimalis	+++	1:150 i. v.	1:175	1:500	1:600	1:3	1:5000	1:5500	1:28.5
Salvarian	1:290	++	minimalis	++	1:250 i. v.	1:275	1:800	1:1000	1:3.2	1:2500— 1:3000	1:4000	1:9— 1:10
Neosalvarian	1:140	±	++++	++	1:100 i. v.	1:135	1:300	1:350	1:2	1:1200	1:1500	1:9
Sulfoxylsalvarian**	1:125	0	0	minimalis	1:80 i. v.	1:100	1:700	1:800	1:7	—***	1:100	—
Arsalyt	1:250	0	0	0	1:200 i. v.	1:250	1:400	1:600	(1:156) ****	—***	1:350	—

* Adagok az egész táblázatban pro 20 g élő súly, grammban.

** Saját adataim a kereskedésbeli 50% stabilizált oldat higításaira vonatkoznak, Kolle adatai „Präp. Nr. 1495” jelzésű sulfoxylsalvarianra.

*** Nem képes meggyógyítani.

**** Giemsa¹⁰⁾ szerint:

Ezzel összevágna *Stühmer*¹²⁾ adatai. Kísérleteiben trypanosoma-fertőzött (*nganá*-s) nyulakat 14 nappal post infectio-nem, egyszeri injectioval kezelt, hogy az *arsalyt* hatásképességét összehasonlítsa más derivatumokéval és a következő eredményt találta:

Altsalvarsan: 0,03 pro kg., *minden* esetben sterilisál.

Neosalvarsan: 0,06—0,07 pro kg., *legtöbb* esetben sterilisál.

Arsalyt: *a sterilisálás sohasem sikerül* (próba szervátoltással), még 0,11 pro kg.-al sem (ez a *dosis toler.* értéke, *Giemsa* szerint).

b) *Az ezüstsalvarsanok, melyek maximalisan halmozódnak, messze kiemelkednek a többi közül intensív hatásukkal.*

c) *A salvarsan és a neosalvarsan középphelyet foglalnak el a hatás szempontjából. A szövetekben való megkötés szempontjából is átmenetet képeznek az a) és b) csoport között.*

Tehát trypanosísnál pontosan olyan összefüggés mutatkozik, mintha a reticuloendothelben való halmozódás nélkül az arsenobenzolszármazékok nem is volnának képesek letörni az infectiót és annál erősebb hatást tudnának kifejteni, minél nagyobb mennyiségben rakodnak le a reticuloendothelben.

III. Különböző arsenobenzol-származékok prophylacticus hatásképessége egerrecurrensnél, kapcsolatban a megoszlási viszonyokkal.

Még fontosabb volt szempontomból a különböző készítmények megoszlása és prophylacticus hatásképessége közötti viszonyt megállapítani. Több itt szóbanforgó derivatumra vonatkozólag *Kolle* és *Leupold*-tól vannak adatok (l. *Schlossberger*¹¹⁾ 13. táblázat) *egerrecurrensnél* kifejtett prophylacticus hatásukat illetőleg. Saját kísérleteim, melyeket a neoezüstsalvarsanra, eparsénora és arsalytra*) is kiterjesztettem, *Leupold* eredményeivel összevágó adatokat szolgáltatottak.

70 db. fehér egeren végeztem a vizsgálatokat; az eredményeket, kapcsolatban a megoszlásra vonatkozó mikroszkopikus adatokkal, az alábbi táblázat tünteti föl.

*) Sajnos, arsalyt-készletem kifogása miatt meg kellett elégedjem azzal, hogy az injectio után 24 ó. múlva kifejtett hatást megállapítsam. (A kereskedelemben a készítmény ma már nem kapható.)

Az egereket előzetesen intravenásan maximalis adagokkal kezeltem (a *Kolle* által megadott dosis toler. értékek alapján). A készítményeket mindig 1 cm^3 dest. vízben oldva (illetve dest. vízzel 1 cm^3 -re hígítva) adtam. A kezelésben részesült egereket azután különböző idők elteltével, az injectio beadásától számítva, intraperitonealisan oltottam recurrensel és azután naponként figyeltem a vért sötét-láttérű mikroszkopban. Az oltás kevéssé virulens *Spir. Duttoni* törzsszel történt; mindig látóterenkint 1—3 spirochaetát tartalmazó vér 1 cseppjéből készült hígítással. A megfigyelés 20 napig tartott; amely esetben 20 napon belül kezdettől fogva, vagy a spirochaetáknak ideiglenes megjelenése után spirochaeták a vérben nem mutatkoztak, ott a fertőzés recidiválását megakadályozottnak jelzem a táblázatban.

A következő eredményeket kívánom kiemelni:

a) *Ezüstsalvarsan 48 órával a befejezés után már nem képes többé megakadályozni a fertőzés kifejlődését és a recidivákat*, noha hatalmas mértékben megtölti a reticuloendotheliumot és az még ilyenkor (48 ó.-val p. inj.) telis-tele van arsenobenzollal. A szintén nagyon erősen halmozódó neoezüstsalvarsannál is, még toxicus adag esetén sem volt tovább tartó a védőhatás egy napnál.

b) *Ennyi ideig a nem halmozódó arsalyt is véd, dacára* annak, hogy biztos therapiás adaga $\frac{1}{100}$ g. (pro 20 g. testsúly), míg az ezüstsalvarsanból (u. ekkora testsúlyra) $\frac{1}{1000}$ g. is elegendő, hogy a spirochaetákat a vérből recidivamentesen eltüntesse.

c) *Salvarsan kb. egyenlő adag mellett, hosszabb ideig véd*, mint az ezüstsalvarsan. A reticuloendotheliumban *kisebb fokban* halmozódik, mint emez.

d) *A legerősebb prophylacticus hatást egy olyan származéknál látjuk, amely a szövetekben csupán egészen minimális mennyiségben kötődik meg: a sulfoxyl-salvarsannál*, 3 napig abszolút védelmet létesít: a spirochaeták egyáltalán meg sem jelennek a vérben, azután még további 6 napig véd recidivák ellen.

e) *A reticuloendotheliumban igen nagy mennyiségű arsenobenzol lehet jelen, mégis az infectio nemcsak, hogy megfog, hanem*

de alig különbözően folyik le, mint kezeletlen állatokban (ezüst- és neoezüstsálvarsan).

f) *Eparsénonál*, mikor a (csekély mérvű) reticuloendothelialis halmozódás eléri tetőfokát (24 órával a befecskendés után), akkor a prophylacticus hatásképeség *már kialakult.*

Leupoldnak Schlossbergernél idézett kísérleteiben még fokozottabb mértékben mutatkozik az ellentét a maximalisan halmozódó ezüstsálvarsan és a minimalisan halmozódó sulfoxylsálvarsan védőhatása között. Ezüstsálvarsannak maximalis adaga itt is csak 1 napig védett, míg a sulfoxylsálvarsan $\frac{1}{275}$ g.-os adagban (pro 20 g. testsúly) is — tehát a dosis tolerata-nak csupán mintegy harmadát kitevő mennyiségben — 3 napig absolut védelmet gyakorolt (a spirochaeták a vérben meg sem jelentek), post inj. a 10-ik napig pedig recidiva-mentességet biztosított.

A különböző arsenobenzol-készítményeknek trypanosomák elleni védőhatására vonatkozólag, sajnos, nem rendelkezem összehasonlító adatokkal; magam ilyen kísérleteket trypanosoma-törzs hiányában nem végezhettem.

IV. Van-e a reticuloendothelialis halmozásnak qualitativ szerepe az arsenobenzolok chemotherapiás hatásában?

Összevetve a histochemiai arsenobenzolreactional nyert adatokat a chemotherapiás hatásra vonatkozó adatokkal, első sorban azt az eshetőséget mérlegeltem, hogy *van-e a reticuloendothelben lerakodott arsenobenzolnak specialis feladata és a reticuloendothelnek a halmozással kapcsolatos specialis szerepe a chemotherapiás parasitaellenes hatásban?* Más szóval: van-e a reticuloendothelialis halmozásnak a chemotherapiás hatás kifejtésében qualitativ jelentősége, *lényeges mozzanat-e ez a hatáskifejtés mechanismusában?*

Többféle hatásmechanismus-schemát lehet elképzelni, amelyek esetén a reticuloendothelialis halmozásnak, depotképezésnek, specialis szerepe lehetne a hatásban, vagy épen előfeltétele lenne a hatás-kifejtésnek. Itt a következő ilyen hatásmechanismus-schemákat említem (ezek részint már megpendített lehetőségek, részint most magam vetem fel azokat):

Különböző arsenobenzol-készítmények prophylacticus hatásképpessége egéرنél recurrens oltással (Spir. Duttoni) szemben, kapcsolatban a megoszlási viszonyokkal.

Készítmény neve	Arsenobenzol			Dosis tol. pro 20 g ts. (Kölle)	Alkalmazott dosis	Hatás foka*	Próbaferőzés recurrenssal,** hány nappal az arsenobenzol inj. után ?									
	a kötőszövetben	a tődőben	a reticuloendothelben				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Silbersalvarsan	minimalis	+++	++++	$\frac{1}{300}$ g i. v.	$\frac{1}{300}$ g i. v.		1	2	3	4	5					
Neosilbersalvarsan	minimalis	++	+++	$\frac{1}{175}$ g i. v.	$\frac{1}{180}$ g i. v.		1	2	3	4	5					
Salvarsan	minimalis	++	+ +	$\frac{1}{275}$ g i. v.	$\frac{1}{280}$ g i. v.		1	2	3	4	5					
Neosalvarsan	++++	±	±	$\frac{1}{135}$ g i. v.	$\frac{1}{140}$ g i. v.		1	2	3	4	5					
Sulfoxylsalvarsan	0	0	minimalis	$\frac{1}{100}$ g i. v.	$\frac{1}{150}$ g i. v.		1	2	3	4	5					
Eparséno	0	0	minimalis	?	$\frac{1}{250}$ g i. v.		1	2	3	4	5					
Arsalyt	0	0	0	$\frac{1}{250}$ g i. v.	$\frac{1}{250}$ g i. v.		1	2	3	4	5					

* A számok a prophylaxis kimenetelét jelzik:

- 1: a recurrens oltás után a vérben spir.-k nem mutatkoztak 20 napon belül.
2: a Spir.-k múltól megjelentek a vérben, de *recidiva* 20 napon belül nem volt.
3: erős depressio a fertőzés lefolyásában.
4: győnge
5: jelentéktelen v. semmi depressio.

** Intraperitonealisan, látóterekenként 1-3 Spir.-t tartalmazó 1 csepp vérből készült hígítással.

LEOLVASÁS: pl. Salvarsan esetében a görbe a 2-es függőleges vonalat az 1-es vízszintesen metszi, tehát: a Salvarsan beadása után 2 nappal meg-ejtett recurrensoltás teljesen eredménytelen maradt.

1. A reticuloendothel „aktiválja“ a chemotherapeuticumot.
 2. A chemotherapeuticum aktiválja a reticuloendothelt, mint immunbiológiai védőcentrumot.

3. Reticuloendothelialis hatásmechanizmus, melyet *Giemsa* a chinin antimalariás hatásmechanizmusának magyarázata képen fölvetett.

4. *Kritschewsky* elképzelése chemotherapeuticumok hatásmechanizmusára vonatkozólag.

5. Specialis hatás a reticuloendothel megterhelése, blokálása útján.

Ad. 1. Azon vizsgálók közül, akik a léпкиirtás és a reticuloendothelialis megterhelés (blokád) kedvezőtlen befolyását a chemotherapeuticumok hatására fölfedezték, különösen *Jungeblut*⁶⁾ hajlik arra a felfogásra és mérlegeli behatóan annak a lehetőségeit, hogy a chemotherapiás szerek csökkent hatékonyságának oka abban keresendő, hogy „az in vitro a parazitákra hatástalan anyag átalakulása az in vivo nagyhatású parazitaölő vegyületté a reticuloendothelialis rendszer sejtjeiben megy végbe s ennek a „beszűkítésénél“ blokád és splenektomia útján, ez az átalakulás egészen vagy részben kimarad“.

Ami az átalakulás közelebbi természetét illeti, *Jungeblut* felhossa azt a lehetőséget, hogy a salvarsan átalakulásáról egy *arsinoxid* typusu termékkel lehetne szó, ami *Voegtlin* és társai elméleti fejtegetései és kísérleti megállapításai alapján közeljáró gondolat. *Feldt* és *Schott*,⁵⁾ akik szintén utalnak arra a lehetőségre, hogy a reticuloendothel oly módon szerepel a chemotherapiás hatásban, hogy „a chemotherapiás szereket magához ragadja, hogy azután később a parazitákra ráengedje esetleg változatlan alakban, esetleg valamilyen átalakítás után“ — hasonlóképpen tekintetbe veszik azt a lehetőséget, hogy a reticuloendothel feladata a salvarsanoknak épen oxydatív átalakításában áll.

Ad. 2. *Feldt* a reticuloendothel-kikapcsolás dyschemotherapiás hatásának másik tanulmányozója inkább arra a felfogásra hajlik (*Feldt*³⁾), hogy a chemotherapeuticumok az által hatnak, hogy a reticuloendothelt mint immunbiológiai védekező központot aktiválják. „A chemotherapeuticumok a reticuloendothel aktivátorai“. Pl. chemotherapiás aranyvegyületekre vonatkozólag teljesen tagadja, hogy azoknak direct parasiticid ha-

tása volna: az arany hatása a fertőzés befolyására a megbetegedett szervezet természetes védőerőinek felfokozásából áll.

Látni való, hogy ez a felfogás egy körülírtabb formája a chemotherapeuticumok hatásáról szóló amaz általános nézetnek, amely a hatásmechanizmusban a szervezet működéseinek jelentőségét hangsúlyozza és szélsőséges fogalmazásban azt állítja, hogy a chemotherapiás gyógyhatás kizárólag a szervezet reactioján alapul.

Úgy ennél, mint az előbbi theoriánál el lehet képzelni, hogy az arsenobenzol reticuloendothelialis halmozásának specialis szerepe legyen a chemotherapiás hatásban azáltal, hogy a szer activálódása a reticuloendothelben, illetőleg a reticuloendothelműködések activálódása a szer hatására épen a halmozással kapcsolatos, a halmozás, reticuloendothelialis depot-képződés ezen activálási folyamatoknak előfeltétele, vagy legalább is különösen kedvező feltételeket teremt ezek számára.

*Ad. 3. Újabban Giemsa*¹⁴⁾ érdekes nézetet fejtett ki a chinin malariaellenes hatásának mechanizmusáról. Egy olyan gondolatot pendített meg, amely véleményem szerint más chemotherapeuticumok hatáskifejtésének magyarázatánál is szóba jöhet, így épen az arsenobenzolok esetében is.

Mivel *Giemsa* szerint a vizsgálatok bebizonyították, hogy visszeres befecskendés után a chinin a vérből pillanatok alatt majdnem teljesen eltűnik és a szervekben deponálódik, *Morgenroth* repulsios hypothesisét *Giemsa* elveti. Leleteik alapján *Giemsa* és *Schaumann* már 1907-ben kimondották, hogy a malaria-plasmodiumok megölése valószínűleg nem az érrendszer peripheriás és centralis szakaszaiban megy végbe, hanem a chininhalmozó zsigeri szervekben, ahol úgyyszólván in situ hatást fejt ki a chinin. Az újabb vizsgálatok a chinin megoszlásra vonatkozólag nemcsak, hogy nem tették szükségessé nézetének revideálását, hanem épen arra indítják *Giemst*, hogy ezt a föltevését még határozottabban és szabatosabban kifejtse. Annál inkább, mert újabban *Tchapkewitch*¹⁵⁾ is csatlakozott nézetéhez, angiostomisált kutyákon végzett fontos kísérletek alapján.

Giemsa a chinin malariaellenes hatáskifejtését a következőleg képzei el: a chininhalmozás praedilectios helyei a lép, máj, vesék, mellékvesék s a tüdő; e szervekben szerinte a chinin

a hajszálerek endothelsejtjeiben halmozódik fel és hosszú időn át visszatartódik. A plasmodiumok ezeknek a szerveknek a hajszálerein áthaladva az endothellel érintkeznek s e közben abból alkaloidot vesznek magukba. A vér megszabadítása a plasmodiumoktól ilyenformán mintegy „*fractionált sterilisatio*” útján történik: egy időpontban a vérnek csak egy része van alávetve a sterilisáló chininhatásnak, t. i. az a quantum, amely épen a chininhalmozó szerveken folyik át.

Tekintettel *Tchapkewitch* eredményeire, lehetőnek tartja, hogy ezt az „in situ” hatást a plasmodiumokra a reticuloendothelialis rendszerben felhalmozott chinin fejtí ki.

*Tchapkewitch*¹⁵⁾ kísérletei angiotomisált kutyákon azt mutatták, hogy visszeres befecskendés után a legtöbb chinint a máj és a lép köti le, gyors tempóban és fölveszi, hogy ott a chinin a *reticuloendothel sejtekben* halmozódik fel. A hatáskifejtés módját illetőleg csatlakozik *Giemsa* és *Schaumann* felfogásához, de azzal a kikötéssel, hogy a chinin halmozásának és hatásának helye a reticuloendothel rendszer területére szorítkozik.

A *Giemsa-féle* föltevés szellemességét el kell ismerni, ha meggondoljuk, hogy hányszor látták és látják vitathatatlanul világos bizonyítéknak azt, hogy vérparazitáknál nem lehet szó in vivo direct hatásról, mert a vérben a szer nem existálhat akkora töménységben, mint a mekkora in vitro kísérletekben a specíficus befolyásoláshoz, vagy épen a parásita megöléséhez szükséges. Most az idézett szerzők egyszerre rámutatnak egy olyan lehetőségre, miszerint a vérparaziták a szervezetben mégis csak nagy concentratióban lehetnek kitéve a chemikalia hatásának ott, ahol a vérmeder parti sejtjeiből a felhalmozott chemotherapeuticum kiárad.

Miután vizsgálataim kimutatták, hogy bizonyos arsenobenzol készítmények nagy tömegben halmozódnak fel a reticuloendothelben, *lehetne az arsenobenzol derivatumok esetében is gondolni erre a hatásmechanismusra*. Annál inkább érdemes tekintetbe venni azt, hogy vajjon kimutatható-e ilyen hatásmechanismus kísérleti adatainkból, mert az arsenobenzolnak is direct hatást szoktak tulajdonítani, mint a chininnek s ezenkívül malaria ellen szintén hatásosak.

Ad. 4. Kritschewsky elméletével a VI-ik fejezetben külön fogunk foglalkozni. Ez az elmélet az előbbi pontban tárgyalttal

egyezik abban, hogy a chemotherapeuticus hatást szintén a reticuloendothelialis gyógyszerdepot-kból származtatja, de nincs benne hangsúlyozva az a gondolat, hogy a hatást a szerek localisan, a halmozó szervekben fejtik ki.

Ad. 5. Vizsgálataim eredményei alapján teljesen indokolt az, hogy fölvessek itt még egy lehetőséget, mely szerint szintén létrejöhetnének specialis hatások, még pedig a *reticuloendothel megterhelése, blokálása útján*. Ha a reticuloendothel megtelik valamely idegen anyaggal, olyan folyamatokban, melyek a reticuloendothel működéssel kapcsolatosak, változások jelentkezhetnek: gátlás, vagy serkentés értelmében s ezt nevezik blokádnak. *Kritschewsky*,⁴⁾,⁸⁾ *Feldt* és *Schott*⁵⁾ és *Jungeblut*⁶⁾ vizsgálatai kimutatták, hogy a vascukorral vagy tussal előidézett blokád már önmagában is befolyással van az egér *recurrens*, vagy *trypanosoma* fertőzésének lefolyására kezeletlen, vagy pedig salvarsannal kezelt állatokban. Már most vizsgálataim bebizonyították, hogy pl. ezüstsalvarsan maximalis adagának visszeres befecskendése után a reticuloendothelialis sejtek meglepő mértékben megtelnek arsenobenzollal, tehát pl. ennek a készítménynek a befecskendése után *szövettanilag adva vannak a feltételei a reticuloendothelialis blokádnak*. Teljesen jogos tehát az a feltevés, hogy az erősen halmozódó ezüst-, neoezüst- és altsalvarsan visszeres befecskendése reticuloendothelialis blokádot válthat ki s így lehetséges az, hogy ezek a salvarsanok mintegy *önblokád* által egyszerűen a reticuloendothel megterhelése útján is befolyásolják a fertőzés lefolyását, rontsák, vagy fokozzák saját specifícus chemotherapiás hatásukat.

Lássuk már most, hogy mindezen hatásmechanizmusok mennyiben szerepelnek valóban, illetőleg, hogy van-e közük a reticuloendothelialis halmozáshoz?

Recurrens fertőzésre vonatkozólag vizsgálataim szerint nagy valószínűséggel következtethetem, hogy a vizsgált *arsenobenzol-készítmények körében a reticuloendothelialis halmozás nem lényeges mozzanat a hatáskifejtés mechanizmusában*. Semmi sem utal a kísérleti adatokban arra, hogy a reticuloendothelialis depot-knak valami specialis functioja volna.

A reticuloendothelialis arsenobenzol halmozás specialis jelentőségét bizonyítaná az, ha halmozás nélkül hatás sem mu-

tatkozna, ha a hatás foka arányos volna a halmozással. *Ilyenféle parallelismus azonban nincsen a hatás és a reticuloendothelialis halmozás között. Semmi sem mutatja azt, hogy a halmozás kedvezne a parasitaellenes hatásnak:* a sulfoxylsalvarsan, amely egészen minimalisan halmozódik, absolute a leghatásosabb készítmény egérrecurrens ellen, másfelől a maximalisan halmozódó ezüstsalvarsanok nem mutatnak kimagaslóan nagy hatást stb. *Jelentékenyebb halmozás, tehát deopt képződés a reticuloendothelben semmiesetre sem lehet előfeltétele a hatásnak,* amint a sulfoxylsalvarsan, arsalyt és neosalvarsan példája bizonyítja. De egyáltalában az is, *hogy a mikrosccppal látható halmozódásnak köze volna a hatáshoz, megcáfolható,* mert az arsalytnál halmozást nem tapasztaltam, eparsénonál a finom arsenobenzol szemcsézet a reticuloendothelben akorra fejlődik ki, mikor a (prophylacticus) hatásképeség már kialakult.

Mindezekből azt következtetem, hogy a chemotherapiás hatás szempontjából a reticuloendothelben lerakodott arsenobenzol nem teljesít specialis functiot, nincs a reticuloendothelnek sem olyan functioja a chemotherapiás hatásban, mely a szemcsés halmozódással volna kapcsolatos. *A reticuloendothelialis halmozás csupán annyiban szerepel a chemotherapiás hatásban, amennyiben a megoszlási és concentratio viszonyokat a testben módosítja, a szer belső adagolását meghatározza.*

Ha a reticuloendothel valóban a salvarsanok activáló helye, úgy ez az activálás nem függ az arsenobenzol mikrosccppal kimutatható felhalmozódásától. Hasonlóképen, ha az arsenobenzoloknak azért van chemotherapeutikus hatása, mert a reticuloendothelt activálják, úgy ez az activáló működésük nem függ a mikrosccppal kimutatható felhalmozódástól.

Nem fordul meg a salvarsanok chemotherapiás hatása egér recurrensre azon a mechanismuson sem, amelyet *Giemsa* kigondolt a chininre vonatkozólag. Ha pld. egy recurrenssal fertőzött egeret intravenásan ezüstsalvarsannal kezelünk, a vérben keringő spirochaeták a lépben, májban és tüdőben állandóan tekintélyes reticuloendothelialis depot-k környezetében haladnak el, tehát adva van a lehetőség a fractionált sterilisálásra. Ámde a sulfoxylsalvarsan, amely csak egészen minimalisan halmozódik, nem kevésbé hatásos, s a nem halmozódó arsalyt is képes gyógyítani. Prophylacticus kísérleteink mutatják,

hogy a reticuloendothel parti sejtjei telve lehetnek ezüstsalvarsánnal s mégis az egyidejűleg beoltott recurrens szinte zavartalanul kifejlődik, míg a sulfoxylsalvarsan ilyenkor teljesen meggátolja a fertőzés kifejlődését, noha a reticuloendothel-sejtekben csak alig látszik belőle valami.

Ép így nem egyeztethetők össze a leletek *Kritschewsky* elméletével sem (lásd VI-ik fej.).

Végül ami az „önbloká” útján való hatást illeti, döntő szerepe ennek sem lehet, mert erősen halmozódó derivatumok is hatnak erősen és alig halmozódók is, továbbá a nem halmozódó arsalyt megint gyengén hat stb.

Trypanosoma fertőzésre vonatkozólag végleges következtetést nem vonhatok le. Azonban a *histochemiai lelet és a chemotherapiás hatás itt olyan összefüggéseket mutatnak, amely a legnagyobb mértékben figyelemre méltó.* Ellentétben a recurrenssal, itt fetűnő párhuzamosság mutatkozik a vizsgált arsenobenzol csoportban a megoszlás és a hatásképeség között (lásd II-ik fejezet). *Pontosan úgy viszonylanak egymáshoz az adatok mintha a chemotherapiás hatás a reticuloendothelialis halmozás következménye volna.* A nem, illetőleg alig halmozódó arsalyt és sulfoxylsalvarsan nem hatnak, a maximalisan halmozódó ezüstsalvarsanok viszont rendkívül erős hatásukkal tűnnek ki.

Ebben az esetben tehát lehet arra gondolni, hogy a chemotherapiás hatás a chemotherapeuticumnak, avagy a reticuloendothelnek a halmozással kapcsolatos aktiválásán alapul, vagy lehet gondolni a *Giemsa*, a *Kritschewsky*-féle hatás mechanizmusokra, intensív blokáthatásokra, azaz *lehet gondolni arra, hogy a reticuloendothelialis halmozásnak specialis szerepe van a hatás kifejtésében.*

Am *bizonyíték* mind erre ez ideig *nincsen.* Mi sem bizonyítja azt, hogy tényleg *causalis* összefüggés van a halmozás és hatás között s a tényeknek más magyarázata is lehetséges.

Így az arsalyt és a sulfoxylsalvarsan hatástalanságát az eddigi elméleti tételek szerint arra lehetne visszavezetni, hogy *ezek a vegyületek methyl-csoportokat tartalmaznak.* A CH_3 -csoportok beiktatása a moleculába *Bertheim*,¹⁶⁾ *Karrer*¹⁷⁾ és *Giemsa*¹⁰⁾ vizsgálatai szerint rontja, vagy megszünteti a hatásképeséget különösen épen trypanosomákkal szemben. Mind-

azonáltal feltűnő dolog, hogy mindkét készítmény úgyszólván egyáltalában nem kötődik meg szövetekben s ennél fogva kíváncsatos volna még több methylezett vegyületet megvizsgálni, hogy vajjon nincs-e összefüggés a methylezés és a megoszlás-viszonyok alakulása között.

Összefoglalólag tehát azt mondhatjuk, hogy annak a föltevésnek, miszerint a reticuloendothelialis halmozás lényeges mozanat a hatáskifejtés mechanizmusában, trypanosoma fertőzésnél a kísérleti adatok határozottan kedveznek, de azt be nem bizonyítják; másfelől a recurrensnél ezt a föltevést határozottan nem lehet összeegyeztetni a tényekkel.

Trypanosoma törzs hiánya miatt a trypanosoma fertőzésre vonatkozólag bővebben nem vizsgálhattam meg a reticuloendothelialis depot-k jelentőségét a hatásra, bár a kérdést módomban volna eldönteni, mert vizsgálataim szerint ezüst- és dinatriumsalvarsannál *gelatina* segítségével órák hosszáig meg lehetett gátolni a reticuloendothelialis halmozódást (lásd a II-ik részt) s így experimentum crucist lehetne beállítani.

V. A reticuloendothelialis halmozás quantitativ befolyása a chemotherapiás hatásra egér recurrensénél.

Az elmondottak szerint tehát a therapiás és prophylacticus hatás összehasonlítása a megoszlásra vonatkozó mikroszkopikus adatokkal *egérrecurrensnél* semmi támpontot nem szolgáltatott, amely alapján fel lehetne tételezni, hogy a reticuloendothelialis halmozásnak valami qualitativ szerepe van az arsenobenzolok parasitaellenes hatáskifejtésében. Ezzel szemben ugyanezer adatokban kifejezésre látszik jutni a reticuloendothelialis halmozás *quantitativ* befolyása a chemotherapiás hatásképeségre.

A különböző arsenobenzol-származékok therapiás és prophylacticus hatásképeségének eltéréseit lehetne egyszerűen elsődleges chemiai különbségeikre visszavezetni. Ez esetben teljesen le kellene mondani arról, hogy az eltéréseket valami concret magyarázattal megvilágítsuk, mert a chemotherapiás hatáskifejtés chemiai feltételeiről arsenobenzoloknál vajmi keveset tudunk.

Azonban a chemotherapiás hatás (különösen a prophylacticus hatás) és a megoszlás összehasonlítása az egér recur-

rensénél, azt a gondolatot ébreszti, hogy *a különböző származékok hatásbeli eltéréseiben jelentősen közrejátszanak a megoszlás, a szervekben való lekötés különbségei s ezen az alapon bizonyos mértékig magyarázatot lehetne találni a hatásbeli eltérésekre, kapcsolatban a reticuloendothelialis halmozásbeli eltérésekkel.* A reticuloendothelialis halmozás csak a megoszlási és koncentrációs viszonyokat módosítja, csak a szer „belső dosorozását” determinálja, de *ép ezáltal jelentékeny befolyást gyakorolhat quantitativ értelemben a chemotherapiás effectusra.*

Az, hogy a megoszlási viszonyok quantitative jelentékeny eltéréseket okozhatnak, hihető, ha meggondoljuk, hogy míg egyik salvarsanféselnél a szervekben való lekötés, különösen reticuloendothelialis halmozódás formájában, hatalmas méretekben előfordul, addig más készítmények alig vagy nem is tapasztalható.

A kísérleti adatok közt feltűnő dolog az ezüstsalvarsanok *csekély* hatásképessége, különösen a prophylaxisnál, kapcsolatban *maximalis* reticuloendothelialis halmozódásukkal (*tehát tekintélyes retentio mellett*), szemben a sulfoxylsalvarsan *nagy* hatásosságával, *minimalis* reticuloendothelialis halmozódása, szervekben való lekötese, mellett.

Ezeket a viszonyokat jól lehetne magyarázni, ha felvennénk, hogy *a reticuloendothelben felhalmozott arsenicalia, amig abban időzik, nem hat, tehát a reticuloendothelialis halmozás dyschemotherapeutikus jelentőségű.*

A reticuloendothelialis arsenobenzol-halmozás feltételezett dyschemotherapiás befolyását a következőkép értelmezem:

A felhalmozott arsenobenzol a reticuloendothelben *praecipitatum* formájában, *oldatlan állapotban* van. *Oldatlan állapotban specificus hatást nem fejthet ki.* („Corpora non agunt nisi soluta.”) Ennélfogva az oldatlan arsenobenzol-tömegnek chemotherapiás aktivitása sem lehet. *A befecskendezett arsenobenzolból annyi, amennyi a reticuloendothelben felhalmozódik, arra az időre, amig oldatlan állapota tart, a chemotherapiás hatásból ki van kapcsolva* és *ép annyira nem vesz részt a parasitaellenes actioban, mintha csak a szervezeten kívül volna.* Oldatlan állapotban a salvarsan úgy a szervezetre, mint a parazitára nézve, *közömbös töltelék masszát jelent.* *Ha a reticuloendothelbeni halmozás mérve nagy és a kiürülés tempója lassú, mint ezüst-, neo-*

ezüst- és altsalvarsan-nál, — akkor az intravenásan beadott arsenobenzolnak nagy %-a, hosszú időn keresztül meg van fosztva attól, hogy hathasson. Ezen oknál fogva adva van a lehetőség arra, hogy a reticuloendothelialis depot-képződés dyschemotherapiás értelemben befolyásolja a chemotherapiás effectust.

Ezen feltevések értelmében a különböző arsenobenzol-készítmények eltérő prophylacticus és therapiás hatásképesességét következőleg lehetne megvilágítani:

Histochemiai vizsgálataim kimutatták, hogy az ezüstsalvarsannál hatalmas fokú reticuloendothelialis halmozás és retentio szerepel. Alig hinném, hogy e salvarsanderivátum jelentékeny értékkel kevésbé nagy mennyiségben tartatnék vissza az egér szervezetében, mint a sulfoxyl-salvarsan. Mégis azt látjuk, hogy az ezüstsalvarsan 48 óra múlva maximalis adag visszeres befecskendése után már nemcsak, hogy nem képes meghiusítani a recurrens-oltás megfogadását, de még deprimáló hatása is alig van rá. Pedig ilyenkor (48 ó. p. inj.) még a reticuloendothel telve van salvarsannal, annyira telve, hogy 20—30 μ vastagságú metszetek a lépből vagy a májból, még szabad szemmel is erős barna színűek a histochemiai reactio végrehatása után. — Ezzel szemben áll a sulfoxylsalvarsan hasonlíthatlanul erős védőhatása, minimalis halmozással a reticuloendothelben, semmi megkötődéssel a szervekben valamely más formában.

Az ezüstsalvarsanok viszonylag feltűnően csekély hatását a nagyfokú reticuloendothelialis halmozásra vezetem vissza, a sulfoxyl-salvarsan nagy hatásosságát pedig véleményem szerint, minimalis halmozódása teszi lehetővé. A reticuloendothelialis halmozás a befecskendett arsenobenzol egy részét ideiglenesen inactiválja. A testben bennlevő arsenobenzolnak állandóan csak egy tört része hathat. Ha ellenben reticuloendothelialis depotképződés nincs, minden időpontban az egész, a testben jelenlevő arsenobenzol-mennyiség activ. A sulfoxylsalvarsan nagy hatásosságát a szervekben való minimalis lekötődés, minimalis reticuloendothelialis halmozódás garantálja. Ha erősen halmozódna, ha depot-t képezne a reticuloendothelben, nem fejthetne ki ekkora hatást.

Ha egy arsenobenzol-készítménynél reticuloendothelialis halmozódás fordul elő, ez az illető praeparátumot gátolja abban, hogy egérrecurrensnél prophylacticusan hasson.

A belső arsenobenzol depot-k hatása függ a parazita biológiai sajátosságától és a deponált arsenobenzol felszabadulásának sebességétől. Az, hogy egérrecurrensnél a reticuloendothel telve lehet arsenobenzollal s emellett a fertőzés szinte zavartalanul játszódik le a szervezetben (a prophylacticus kísérletek ezt mutatják), bizonyára összefügg az egér recurrensének biológiai természetével. Egérnél a recurrens arsenobenzollal viszonylag igen nehezen befolyásolható megbetegedés, sokkal inkább, refractaer, mint pl. a ngana-fertőzés. Ennélfogva, *ha maximalis salvarsan depot van is a reticuloendothelben, az mintegy 20 napra elosztva (kb. ennyi idő alatt szabadul ki onnan az arsenicalia), nem bírja erősebben befolyásolni a recurrens lefolyását.*

A többi praeparatumra vonatkozó adatok felfogásommal összeegyeztethetők. Neoezüstsalvarsannal, mely szintén hatalmas reticuloendothelialis depot-t képez, még toxicus adaggal sem sikerült az állatokat 24 órán túl megvédeni a recurrens-től. A nem ezüstözött salvarsan, mely kevésbé halmozódik, mint az ezüstsalvarsan, valamivel tovább képes védeni, mint ez. Az arsalyt, mely nem halmozódik, nem köttetik a szervekben, noha kevésbé hatásos, nem kevesebb ideig véd, mint az ezüstsalvarsan. Valószínű, hogy a neosalvarsannál sem csupán gyors kiválasztáson múlik a védő-hatás hiánya: sokat megköt ebből a derivatumból a kötőszövet, különösen a lépstroma s a nagy erek falának bizonyos rostjai, fibrillái, egyes esetekben (l. az 1. fejezetet) a reticuloendothel is.

Feltételezem, hogy a reticuloendothelialis halmozásnak azonos jelentősége van *therapias* kísérletnél is (azaz midőn akkor adjuk az arsenobenzolt, mikor már megjelentek a spirochaeták a vérben). Ennél is feltűnik, az, hogy a sulfoxylsalvarsan kiválóan hatásos, az ezüstsalvarsanok ellenben nem tűnnek ki hatásukkal. Kétségtelen, hogy a sulfoxylsalvarsan nagy prophylacticus képessége összefügg nagy therapiás képességével, másfelől az ezüstsalvarsanok feltűnő csekély prophylacticus hatása nem fokozott therapiás hatásképességükkel. Feltételezem, hogy *a therapiás hatásképességénél is szó van a megoszlásviszonyok közreműködéséről, a reticuloendothelialis depotképződés dystherapiás befolyásáról* s pl. az ezüstsalvarsanok vagy a sulfoxylsalvarsan viselkedése a reticuloendothelialis halmozási viszonyokkal kapcsolatos.

Ismertettük, hogy milyen rövid idő alatt telik meg intravenás injectio után a reticuloendothel arsenobenzollal, erősen halmozódó arsenobenzol származékok esetében. Másfelől ismeretes, hogy a spirochaeták eltűnése a vérből arsenobenzol-hatás alatt csak lassan, órák alatt megy végbe, valószínűleg azért (*Simić*¹⁸), mert a spirochaeták (ellentétben trypanosomákkal) magát az el nem bomlott salvarsant nem veszik fel, nem kötik meg. Ezen adatokból kitűnik, hogy recurrensnél *therapiás kísérletnél is, pár pillanat mulva már ugyanaz a helyzet alakul ki, mint a prophylaxis alkalmával*: egyik oldalon a még el nem pusztított spirochaeták, másik oldalon a salvarsant nagyrészt reticuloendothelialis depot-k alakjában tartalmazó szervezet, állanak szemben egymással. Ennélfogva a therapiás kísérletben is számításba kell, hogy jöjjön az, hogy mennyiben fejt ki hatást a reticuloendothelben bekebelezve időző arsenicalia? Mert ha a bekebelezett arsenobenzol reticuloendothelialis megkötése tartama alatt nem hat, — amint azt feltételezem, — akkor a reticuloendothelialis halmozásnak a therapiás kísérletben is kisebbítenie kell a hatást.

Ezen meggondolás alapján plausibilis nekem az, hogy a *reticuloendothelialis halmozás, depotképződés, recurrensnél kisebbíti a therapiás hatást is* — nemcsak dysprophylacticus, hanem dystherapiás jelentősége is van.

Végül tehát arra az eredményre jutottunk, hogy *egér recurrensnél a mikroszkoposan kimutatható reticuloendothelialis halmozódás szerepe az arsenobenzolok chemotherapiás hatásában az és csak az, hogy ez bizonyos mennyiségű arsenobenzolt átmenetileg kikapcsol a hatásból; azt, hogy a reticuloendothelialis halmozódás a hatáskifejtés mechanismusában valami lényeges mozzanat volna, semmi sem bizonyította*.

Az előbbieken megkísértem az arsenobenzol-származékok egy csoportjánál egyes származékok sajátosságait a chemotherapiás hatás szempontjából, azok *megoszlásviszonyaira* vezetni vissza. E sajátságok máskülönben ezidőszerint minden konkrét magyarázat nélkül maradnának, ellenben a megoszlásviszonyok figyelembe vétele alapján, amint azt kimutatni igyekeztem, meg lehetne azokat magyarázni, mégpedig, úgy hiszem, elég plausibilis gondolatmenettel.

Nem mulaszthatom el annak a megemlítését, hogy azon

tételem, miszerint a reticuloendothelialis halmozás (általában a szövetekben való megkötés) a befecskendezett asenobenzolt részlegesen és ideiglenesen inaktiválja, tökéletes harmoniában van *Ehrlich*-nek a parasitotropia és organotropia viszonyára vonatkozó nézeteivel, sőt a direct hatás elmélete alapján mint szükségeszerű követelmény állítható fel.

Ezen utalást annál inkább szükségesnek tartom, mert bár *Ehrlich* nézeteit ma nem fogadják el általánosan, mégis *Ehrlich*-nek a chemotherapeuticumok hatásmechanismusára vonatkozó általános teoriája egy olyan elképzelési schema, amelyet ma is mindig méltányolni kell és figyelembe venni, valahányszor chemotherapeuticumok hatásának megmagyarázásáról van szó.

Az *Ehrlich*-féle elmélet szerint a salvarsan (s általában a tulajdonképeni chemotherapeuticumok) specifikus gyógyító hatása azon alapul, hogy a chemotherapeutikum hozzárögzítődik a parasitához és ezáltal valamiképen lehetetlenné teszi a parasita pathogen existenciáját a szervezetben. *) A direct hatás elmélete szerint a chemotherapiás szer érintkezése a parasitával és rögzülése a parasitához döntő jelentőségű, elengedhetetlen feltétele a parasaellenes hatásnak és a szernek a parasitával érintkezésbe jutó és vele kapcsolódó *menyisége* meghatározó befolyással van a chemotherapiás hatás intenzitására.

Természetesen a chemotherapiás szer rögzülésének a parasitához előfeltétele, hogy a kettő a szervezetben egymásra találhasson. A *recurrens spirochaeták* a vérben keringenek, világos tehát, hogy a reticuloendothelbe bezárt arsenobenzol, addig, amíg ott vesztegel, nem fejthet ki parasaellenes hatást, a direct hatás elmélete értelmében, mert a parasitákból topografiai-lag izolálva van és így nem rögzülhet azok testéhez. A reticu-

*) A direct hatás elméletét ebben a szabadabb fogalmazásban kívánom interpretálni, mert egyfelől a fogalmazásban nincs elejtve az elmélet lényege, ami kétségtelenül az, hogy a chemotherapeuticumhatás előfeltétele és indító oka a szer rögzülése a parasita testéhez (*Bindung*), másfelől nem involvál ez a fogalmazás semmi megszorítást arra vonatkozólag, hogy miképen történik a parasiták elpusztulása a szervezetben chemotherapeuticumhatásra. Így az elmélet összeér azokkal az újabb vizsgálatokkal, melyek szerint döntő szerepe van a chemotherapiás hatásban a szervezetnek magának (különösen a reticuloendothelnek) s melyek megmutatták, hogy a parasiták megsemmisülése a chemotherapeuticum-hatásra nem csupán a kettőn: chemotherapeuticum és parasita — fordul meg.

loendothelialis halmozásnak ezek szerint kisebbítenie kell a hatás erősségét.

VI. I. L. Kritschewsky feltevése a chemotherapeuticumok hatáskifejtésének mechanizmusáról és ennek kritikája.

Mindazon föltevések közül, amelyek a chemotherapeuticumok és különlegesen is a salvarsanok hatáskifejtésének mechanizmusára vonatkoznak, vizsgálataimmal s az azokból levont következtetésekkel legközelebbi vonatkozásban *Kritschewsky*-nek^{7), 8)} legújabban kifejtett nézete áll. Ez a conceptio ugyanis a chemotherapiás hatás alapföltételévé épen azok reticuloendothelialis halmozását teszi meg.

Ez idő szerint nincsen más homolog chemotherapeuticum csoport, amelynél a reticuloendothelialis halmozást láthatóvá tenni és mérni lehetne, csak az arsenobenzolok. Egyes chemotherapeuticumok reticuloendothelialis halmozódására vonatkozólag vannak ugyan adatok (trypanvörös, trypankék; sanocrysin, lásd: *Kurosu*¹⁹⁾) azonban abból a sovány adatgyűjteményből, melyet összeállíthatunk eddigi észleletekből, a reticuloendothelialis halmozás jelentőségére chemotherapeuticumoknál, meggyőző következtetéseket nem vonhatunk. Most azonban módszeremmel már lehetséges egy nagyfontosságú homolog csoportban exact módon vizsgálni a reticuloendothelialis halmozódást. Ha a reticuloendothelialis halmozás valóban olyan döntő tényező a chemotherapeuticumok hatásmechanizmusában, mint ahogy *Kritschewsky* gondolja, akkor módszerem segítségével épen azt a folyamatot közelítettem meg és vizsgáltam a szervezet belsejében, amely a chemotherapiás hatás általános tünetményében egy alapvető mozzanat.

Ha *Kritschewsky* föltevései állanának, úgy ez mindenesetre nagyban emelné vizsgálataim jelentőségét, azonban azt kell megállapítanom, hogy a kiderített adatok nem támogatják ezt a feltevést. Tekintettel azonban a kérdés általános jelentőségére, miután módszeremmel nyert adatok alapján a *Kritschewsky*-féle hypothesis felülvizsgálása már ezidőszert is lehetségesnek látszik, erre a kérdésre részletesebben ki kell térnem.

Kritschewsky föltevésének, melyet ő mint „nagyon valószínű” következtetést állít föl, tulajdonképpen az a célja, hogy okát adja annak a ténynek, hogy chemotherapeuticumok olyan állatoknál, melyeknek reticuloendotheljét kikapcsolták (lépkiirtás, blokád) sokkal gyöngébben hatnak, mint normalis, fertőzött állatoknál, illetőleg épen semmi hatást sem fejtenek ki.

Kritschewsky^{7), 8)} szerint ez egy általános törvényszerűség, minden chemotherapeuticumra és minden állatfajra és fertőzésre vonatkozik.

Kétségtelen, hogy ilyen lépkiirtásos kísérleteket már igen sokféle chemotherapeuticummal próbáltak s eddig még kivételt nem találtak. Megjegyzendő, hogy még fontos chemotherapeuticum típusoknál nem végeztek vizsgálatokat (chinin, optochin, plasmochin). Az már azonban merészebb következtetés, hogy minden állatfajra vonatkozó törvényszerűségről van szó, mert csak a *Mus* genusra vonatkozó vizsgálatok vannak. Még a nyúl syphilis salvarsannal való gyógyítására vonatkozólag sincsenek vizsgálatok.

Kritschewsky^{7), 8)} kiterjedt vizsgálatai a lépkiirtás dyschemotherapeuticus hatását a trypanosoma fertőzéseknél és a prophylaxisnál is demonstrálták (ezen esetekben szerinte a reticuloendothel természetes védelmi eszközeinek közreműködése ki van zárva). E kísérletek alapján arra a végső következtetésre jutott, hogy a reticuloendothelnek azon functioja, amely a chemotherapiás szereket aktivitásra képesíti, teljesen önálló és e sejttrendszer immunbiológiai védőfunctióitól független.

Milyen functio útján határozza meg tehát a reticuloendothel a chemotherapiás agensek hatását a szervezetben? *Kritschewsky* azt gondolja, hogy a chemotherapiás szerek inaktiválódása a lép kiirtása és a reticuloendothel más részeinek kikapcsolása esetén azért jön létre, mert hiányzanak, illetve tétlenek azok a sejtek, melyek különböző, a szervezet belsejében idegen anyagokat, ezek közt a chemotherapeuticumokat is, magukba veszik és felhalmozzák.

Egy hozzám írt levelében következőképen szögezi le nézetét:

„Igen nagyszámú kísérletem alapján (mintegy 3000 állat), különböző chemotherapiás agensekkel, arra a következtetésre jutottam, hogy *ezek mind csak abban az esetben hatnak, ha elő-*

zöleg felhalmozódtak a reticuloendothelben s azután innen lassan és fokozatosan kilépnek és actioba lépnek. Tehát a reticuloendothelialis sejtek a chemotherapiában mint *anyagraktárak* szerepelnek. A reticuloendothel kikapcsolása esetén (splenectomia, blokád) kisebb-nagyobb mértékben ki van iktatva ezen anyagraktárak szerepe is s ezért a chemotherapiás hatás gyengül, illetőleg teljesen megszűnik“.

Máshelyt⁷⁾, ⁸⁾ azt is megjegyzi, hogy ha ezek az anyagfaló sejtek ki vannak iktatva, föl kell tételezni, hogy a medicamentumok a szervezetből *gyorsan kiürülnek és ezáltal támad az a benyomás, mintha a készítmények elvesztették volna hatásképességüket.*

E feltevésekre vonatkozólag a következő kritikai megjegyzéseket teszem:

1. Az, hogy *minden* chemotherapiás szer, vagy csak azon szereknek is, melyeket *Kritschewsky* és társai eddig vizsgáltak *mindegyike* halmozódna a reticuloendothelben s ott depot-kat képezne, véleményem szerint *teljesen hypotheticus, sőt nem is valószínű*, föltéve, hogy reticuloendothelialis halmozás alatt a szokásos értelemben olyan granularis halmozódást értünk, mint pl. a tusnál és a vascukornál stb. Vizsgálataim kimutatták, hogy az arsenobenzolderivatumok között sincs mindeniknél halmozódás, illetőleg depotképződés a reticuloendothelben. Az arsinsav származékoknál (atoxyl és oxyacetylaminophenylarsinsav) már teljesen hypotheticus az, hogy halmozódnak a reticuloendothelben. A tryparsamidra vonatkozólag a III-ik részben bizonyítani igyekeztem, hogy nem halmozódik fel a reticuloendothelben arsenovegyületekhez hasonlóan, lévén egy stabil, gyorsan diffundáló, crystalloid jellegű vegyület. Ám ezek a vegyületek: a tryparsamid, az atoxyl és sok arsinsavtypusú vegyület trypanosomaellenes hatásúak, sőt *Kritschewsky* kimutatta⁸⁾ többek között épen az atoxylról, hogy egy olyan chemotherapeuticum, amelynek hatása teljes mértékben függ a reticuloendotheltől. Vannak kísérletei trypanosoma suaru-val, amelyek azt mutatták, hogy léпкиirtás esetén az atoxyl hatása „nyomtalanul eltűnt“. Továbbá meg kell jegyezmem, hogy vannak chemotherapeuticumok még a *Kritschewsky* által vizsgáltak között is, amelyek a *basicus* festékek közé tartoznak és az, hogy ezek a reticuloendothelben halmozódnának: megint egy olyan

főtevé, amit bizonyítani kellene és kétséges, hogy a bizonyítás sikerülne-e.

Am, ha a reticuloendothelialis halmozás és depotképződés nem minden chemotherapeuticumnál szerepel, akkor természet-szerűleg eszik minden olyan következtetés is, mely a hatásnak az összes chemotherapeuticumokra vonatkozó elméletét épen a reticuloendothelialis halmozás és depotképződés tünetényére alapozza.

2. Nem fogadható el az az állítás, hogy pl. lépkiirtás a miatt, hogy ezzel az anyagfaló sejteknek nagy számát eltávolítottuk a szervezéből, általában gyorsabbá fogja tenni a chemotherapeuticum kiürülését a szervezetből. Nagyon szépen bizonyíthatom ezt a sulfoxylsalvarsannal. Ez maximalis adagban még 9 nappal az injectio után is képes annyira befolyásolni egérnél a recurrenst, hogy intraperitonealis fertőzés után csak átmenetileg jelennek meg a vérben a spirochaeták, de relapsusok már nem jönnek létre. A szer hosszas retentiojánál azonban nem szerepelhet reticuloendothelialis halmozás, hiszen annak foka minimalis és nem lehet belátni, hogy a lép eltávolítása után miért gyorsulna a kiválasztás *abból az okból*, hogy az anyagfaló sejtek egy részét eltávolítottuk.

3. Az egérrecurrensnek arsenobenzolokkal való befolyásolására vonatkozólag *Kritschewsky* állításai nem állják meg a helyüket. Az arsalyt nem halmozódik fel a reticuloendothelben és mégis meggyógyítja a recurrenst. A sulfoxylsalvarsan úgy terapiásan, mint prophylacticusan a legnagyobb mértékben hatásos, noha minimalis mértékben halmozódik. E salvarsan esetében tehát histologiailag kimutatható, hogy a valóságban nincs szó arról, hogy a hatáskifejtéssel kapcsolatban a reticuloendothel mint anyagraktár szerepel, az elmélet szerint azonban éppen ez volna az előfeltétele a chemotherapiás hatásnak. Más derivatumoknál ugyan kimutattam, hogy a reticuloendothel tényleg anyagraktárként működik, hatalmas mennyiségű arsenobenzolt fogad be és azután lassan kibocsátja magából. Ámde ezen derivatumok, különösen prophylaxisnál, kevésbé hatásosak, mint a sulfoxylsalvarsan és több példán demonstráltam már, hogy semmisem mutat arra, hogy ezek a reticuloendothelialis depot-k fokoznák a hatást, sőt ellenkezőleg minden jel arra mutat, hogy gátolják azt. A reticuloendothel telve lehet ezüstsalvarsannal s

mégis e közben a spirochaeták elszaporodnak a szervezetben, míg más derivatumoknál jóformán üres reticuloendothel mellett nem fejlődik ki a fertőzés.

Tehát *azok az eredmények, melyekre a histochemiai vizsgálatok az egérrecurrensre vonatkozólag vezettek, ellentmondanak Kritschewsky föltevésének.* Igaz ugyan, hogy a trypanosoma fertőzésre vonatkozó adatok támogatni látszanak Kritschewsky föltevését, ám ha egyszer recurrensnél ki lehet mutatni, hogy ez a hatásmechanizmus nem szerepel, akkor már nem lehet ez az elmélet többé egy általános elmélete a chemotherapiás hatáskifejtésnek, a mivé Kritschewsky emelni akarja.

VII. A reticuloendothel chemotherapiás szerepének értelmezése.

Mindent egybevetve *egészen valószínűtlennek tartom azt, hogy a lépkiirtás és reticuloendothelialis blokádnak dyschemotherapeuticus hatása a reticuloendothelialis halmozással függene össze.*

A reticuloendothel és különösen a lép szükségességét a chemotherapiás hatás létrejöttéhez a reticuloendothelialis halmozáson kívülálló okok indokolják: vagy egy olyan reticuloendothel-functio, amely teljesen önálló, azaz sem a halmozó, sem a biológiai védő tevékenységgel nem azonos, vagy pedig mégis csak a reticuloendothel természetes védőfunctioi szerepelnek itt.

A jelenleg előttünk fekvő adathalmazból, véleményem szerint, *annak a következtetésnek van a legnagyobb valószínűsége, hogy a chemotherapeuticumok hatása a prophylaxisnál, a therapiánál és a chemotherapiás sterilisálásnál a chemikalic és a reticuloendothel biológiai védelmi eszközeinek combinált hatásából adódik.*

A reticuloendothelialis védelmi eszközök fogalmát azonban *egészen tág értelemben* kell venni: a humoralis functiók mellett tekintetbe kell venni a cellularis, *phagocytáló* működést is és számítani kell olyan humoralis és cellularis eszközökre is, melyek talán önmagukban nem is gátolják a fertőzést menetében, chemotherapeuticumokkal kezelt állatban azonban hatnak, sőt egyidejű közreműködésük nélkül a chemotherapeuticumok nem is képesek hatásukat kifejteni.

A kísérleti vizsgálatoknak nagy száma mutatja ki, hogy a reticuloendothelnek milyen döntő szerepe van a fertőző betegségek elleni természetes védekezésben, a phagocytosis, a specificus immunanyagok termelése és általában a humoralis viszonyok célszerű determinálása révén. Ezúttal azonban különösen azokra a kísérletekre szeretnék utalni, amelyekből azt lehet megállapítani, hogy *a chemotherapeuticumokkal nem kezelt, fertőzött állatoknál is hasonló jelentősége van a lépnek és a reticuloendothel többi részének a fertőzés lefolyása szempontjából, mint a chemotherapeuticus folyamatnál. Gonder és Rodenwald,²⁰⁾ Tournade,²¹⁾ Kikuth,²²⁾ Plaut²³⁾ és mások vizsgálatai megmutatták, hogy a lép kiirtására latens fertőzések manifesztokká válnak, a lefolyás rendkívül kedvezőtlen irányt vehet, illetőleg, hogy a kísérleti állatok, melyek bizonyos fertőzéssel szemben különben refractaerek, lépkiirtás esetén megbetegednek. Ezen adatok részben épen recurrens és trypanosoma-fertőzésre vonatkoznak (Tournade, Kikuth). Továbbá itt vannak a patkány *Bartonella-anaemiájára* vonatkozó érdekes adatok, Lauda, M. Mayer, Borchard és Kikuth²⁴⁾ és másoktól, amelyek amint Kikuth²²⁾ találóan megjegyzi: ez idő szerint a legvilágosabban demonstrálják azt, hogy mekkora szerepe lehet a lépnek, mint védőszervnek.*

Ezen párhuzamos tények láttára nagyon nehéz feltételezni, hogy ezek az észleletek egészen más lapra tartozzanak, mint a lépkiirtás és blokád azonos értelmű hatása a chemotherapeuticumokkal kezelt állatoknál és nagyon nehéz lemondani a magyarázatnak azon lehetőségéről, ami ezen leletek alapján kínálkozik.

Egységes fölfogás lehetséges volna, ha föltesszük, hogy a chemotherapeuticumok hatása a reticuloendothel biológiai védő-functioival combinalódik. Ez különbözőképpen volna elképzelhető, pl. úgy, hogy a chemotherapeuticumok ezen functiokat serkentik, vagy pedig azokkal szemben sensibilisálják a parasitát s ezáltal teszik lehetetlenné azoknak pathogen existenciáját a szervezetben ép reticuloendothel mellett.

Az utóbbi felfogás ép oly jól összeegyeztethető volna azon tényekkel, amelyek a chemotherapeuticumok és a parazita közvetlen kapcsolatának (Bindung) szükségességére mutatnak, mint azon kísérleti eredményekkel, melyek megmutatták, hogy

a hatás feltétele a reticuloendothel épsége. Figyelemre méltónak tartom azt, hogy újabb vizsgálatok szerint (Kovács K.²⁵) ilyen szerűen hatnak a Röntgen-sugarak, melyek pl. a paramaeciუმokat nem ölik meg, azonban érzékenységüket fokozzák a milieu-ben küszöb alatti concentratióban jelenlevő ártalmas anyagokkal szemben és ezáltal vezetnek azok pusztulásához.

Összefoglalás.

A reticuloendothel (R. E.) jelentősége a chemotherapeutikumok hatásmechanismusában az érdeklődés előterében álló probléma. Fontos kérdőpont az, hogy minő szerep jut a R. E.-sejtek jellemző működésének: az anyaghalmozásnak (Speicherung); mert részint tudott dolog, részint supponálják, hogy a kérdéses chemotherapeutikumok is lerakodnak a R. E.-ben. *Kritschewsky* egyenesen azt véli, hogy éppen R. E.-ialis chemotherapeuticum-depot-k létesülésében áll a R. E. chemotherapiás jelentősége.

Az arsenobenzolok (AsB) esetében eddig nem sikerült láthatóvá tenni és mérni a R. E.-ben supponált halmozódást, ennél fogva bebizonyítani sem közvetlenül. Most histochemiai AsB-kimutató módszeremmel mindez kifogástalanul sikerült. A különböző AsB-származékok egénél, amint szövettani készítményeim bizonyítják, intravenás beadás után, nagyon különbözően viselkednek a halmozás szempontjából. A dosis toler. max. injectioja után:

Arsalytnál nem látható halmozódás:

Sulfoxyl-salvarsan és *Eparséno*-nál csupán minimális AsB-granulatio jelentkezik a R. E.-ben:

Neosalvarsan-nál a R. E.-halmozás kislefokú, de erősen köti a szert a mesenchyma:

a R. E.-ben (a máj, lép, csontvelő, mellékvese és vesében) sok AsB rakodik le: *Altsalvarsan*-nál, még több *Neosilbersalvarsan*-nál és a legtöbb *Silbersalvarsan*-nál, ahol a halmozás meglepő hatalmas mérvet ölt. Amíg a R. E. kiürül, ca. 20 napig is eltart.

Miután másfelől a parasitaellenes hatás is jellemző eltéréseket mutat, megkíséréltem tisztázni, miképpen befolyásolják a

R. E.-halmozódás qualitativ és quantativ eltérései a chemotherapiás hatásképeséget?

A histochemiai AsB-reactioval nyert adatokat összevetetem a chemotherapiás hatásra vonatkozó adatokkal. Mérlegeltem, mint eshetőséget, azt, hogy a R. E.-ben lerakodott AsB-nak specialis feladata van és a halmozással kapcsolatosan a R. E.-nek specialis szerepe lehet. Ugyanis felmerült gondolat az (*Jungeblut, Feldt és Schott*), hogy az AsB a R. E.-ben „aktiválódik“, vagy fordítva: a chemotherapeuticum azáltal hat, hogy a R. E.-t, mint immunbiológiai védelmi központot „aktiválja“ (*Feldt*). Ilyen föltételek mellett a R. E.-alis halmozódás *eutheraeuticusan* kellene, hogy hasson, mert az AsB a sejtek, ill. a sejtek az AsB hatásának nagy mértékben ki volnának téve. Továbbá lehetne, hogy a R. E.-depot-knak azáltal legyen speciális jelentősége, mert a szer. épen azáltal jut el hatásához, hogy a R. E.-ből kiáradva a R. E.-szervekben, illetve ezek capillarissain áthaladó vérben magas concentratiót ér el s ennélfogva erőteljesen van alkalma hatni a parasitákra („*fractionált sterilisatio*“, *Giemsa* gondolata a chinin antimalariás hatásának magyarázatára). Végül különleges hatások származhatnának a halmozás révén egyszerűen a R. E.-megterhelése („*R. E.-blokkád*“) útján is.

Egérrecurrensnél azonban azt lehet megállapítani, hogy a R. E.-ben lerakodott AsB nem teljesít specialis functiót és a R. E.-nek nincs specialis functiója a látható halmozódással kapcsolatosan. A R. E.-ialis halmozás csupán annyiban szerepel a chemotherapias hatásban, amennyiben az eloszlási és concentratiós viszonyokat a testben módosítja, a szer „*belső dosirozását*“ determinálja. Egérrecurrensnél nem találtam jelét annak, hogy a R. E.-ialis halmozódás kedvező értelemben befolyásolná a parasaellenes hatást. Parallelismus a R. E.-ialis halmozás és a hatás között ilyen értelemben nincs. A maximalisan halmozódó Silbersalvarsannál nincs felfokozott hatás, absolute a leghatásosabb ép egy minimálisan halmozódó vegyület (Sulfoxyl-salv.).

Ellenkezőleg: prophylaktikus kísérletek az egérrecurrensnél, azt mutatják, hogy a R. E. halmozás dysprophylactikus momentum. Kísérleteim 70 egeren, *Sp. Duttoni* törzzssel, *Kolle*

és *Leupold* adataival egybehangzó eredményekre vezettek. Az eredményekből kiemelendő, hogy maximális adagok esetén:

1. *Silbersalvarsan* 48 óra múlva p. inj. már nem képes megakadályozni az infekció kifejlődését (intraperitonealis oltás) és recidivált, bár ilyenkor a R. E. még teli van AsB-al.

2. Ennyi ideig (a nem halmozódó) Arsalyt is véd, pedig chemother. indexe csak 1:1.56.

3. *Altsalvarsan* hosszabb ideig véd, mint a *Silbersalv.*, (kisebbségi mértékben halmozódik, mint utóbbi).

4. A legnagyobb prophylaktikus hatásosságot egy oly származék tanúsítja, mely csak minimalisan köttetik meg szövetekben: a *Sulfoxyl-Salvarsan*: 3 napig abszolút védelmet létesít, a Sp. a vérben meg sem jelenik, ezután még 6 napig megképes védeni a recidivák ellen.

5. A R. E.-ben hatalmas mennyiség AsB lehet jelen, mégis ugyanakkor az infectio nemcsak megfog, de alig másként folyik le, mint kezeletlen állatban (*Silber- és Neosilbersalvarsan*).

6. A prophylaktikus hatás nem a szervezetben még jelenlevő összes AsB-mennyiségtől látszik függeni, hanem a szabad, le nem kötött AsB-mennyiségtől.

Ezek az összehasonlító adatok feljogosítanak arra a feltevésre, hogy *ha egy AsB-praeparatumnál R. E.-ialis halmozás fordul elő, ez az illető praeparatumot gátolja abban, hogy egerrecurrensnél prophylaktikusan hasson.*

A therápiás indexek arra engednek következtetni, hogy a *R. E.-ialis halmozás* nemcsak prophylaxisnál, hanem *már kifejlődött fertőzés kezelése esetén is kedvezőtlenül befolyásolja a gyógyhatást.*

Az ezüstsalvarsanok viszonylag feltűnően csekély hatását a nagyfokú R. E.-ialis halmozásra vezetem vissza, a *Sulfoxyl-salvarsan* nagy hatásosságát pedig, véleményem szerint, minimális halmozódása teszi lehetővé.

A R. E.-ialis AsB-halmozás dystherápiás befolyását a következőképen értelmezem: A felhalmozott AsB a R. E.-ben praecipitatum formájában, oldatlan állapotban van. *Oldatlan állapotban specifikus hatást nem fejthet ki* („corpora non agunt nisi soluta“). Ennélfogva az oldatlan AsB tömegnek chemothe-

rapiás aktivitása sem lehet. A *befecskendezett AsB-ból annyi, amennyi a R. E.-ben felhalmozódik, arra az időre, amíg oldatlan állapota tart, a chemotherapiás hatásból ki van kapcsolva és ép annyira nem vesz részt a parazitaellenes actióban, mintha csak a szervezeten kívül volna. Oldatlan állapotban a Salvar-san úgy a szervezetre, mint a parasitára nézve, közömbös töltelék-massát jelent. Ha a R. E.-beni halmozás mérve nagy és a kiürülés tempója lassú, mint Silber-, Neosilber- és Altsalvarsannál, akkor az intravenásan beadott AsB-nak nagy %-a hosszú időn keresztül meg van fosztva attól, hogy hathasson. Ezen oknál fogva adva van a lehetőség arra, hogy a R. E.-ialis depotképződés dystherapeutikus értelemben befolyásolja a chemotherapiás gyógyhatást.*

Trypanosomiasisnál (egér-nagana) a R. E.-ialis halmozás és a therapiás hatásérték között a viszony formálisan más, mint *recurrensnél*. Kiválóan hatásosak ép azok a derivatumok (Silber- és Neosilber-Salv.), melyek maximalisan halmozódnak a R. E.-ben és viszont a *Sulfoxyl-salv.* és az *Arşalyt*, melyek minimálisan kötődnek szövetekben, (Kolle szerint) meg sem képesek gyógyítani az egérnaganát. A viszonyok formálisan *Kritschewsky* felfogásának kedveznek. De nincs bizonyíték arra, hogy causalis összefüggésről van szó. Nagana törzs hiánya miatt nem vizsgálhattam a kérdést, bár módomban volna eldönteni, mert vizsgálataim szerint Silber- és Altsalvarsannál gelatinával meg lehetett gátolni órák hosszáig a R. E.-ialis halmozást s így *experim. crucist* lehetne beállítani.

A lépkiirtás (esetleg blokáddal kombinálva) dyschemotherapiás hatása nem a R. E. sejtek halmozó tevékenységével kapcsolatos és a chemotherapiás hatásnak nem előfeltétele a R. E. halmozás, mint ezeket *Kritschewsky* gondolja. Egérrecurrensnél ezek a tételek nem állanak meg. Itt a R. E.-ialis halmozás inkább a parazita érdekében való. Ezek után valószínűbb, hogy a dyschemotherapiás effectus is a lép ill. R. E. immunbiológiai functionak kiesésén alapul. Még mielőtt a dyschemotherapiás hatást ismerték volna, már kimutatták (*Gonder és Rodenwald, Tournade*), hogy lépkiirtás infectiók elleni védekezésben élesen kifejezett kedvezőtlen változást okoz adott esetekben. Eleve valószínűtlennek tartom, hogy a dyschemothera-

piás effectus más lapra tartozzék. Egységes felfogás lehetséges volna, ha feltesszük, hogy a chemotherapeuticumok hatása ezen R. E.-functiókkal combinálódik, pl. ezen functiókat serkenti, vagy pedig azokkal szemben sensibilisálja a parasitát s ezáltal teszi lehetetlenné a parasiták pathogen existenciáját a szervezetben ép R. E. mellett. Ez a felfogás ép oly jól összeegyeztethető volna azon tényekkel, amelyek a chemotherapeuticumok és a parazita egymáshatásának szükségességére mutatnak, mint azon kísérleti eredményekkel, melyek megmutatták, hogy a hatás feltétele a R. E. épsége. Utalok arra a lehetőségre, hogy chemotherapeuticumok hasonlóan hathatnak, mint a Röntgen-sugarak, amelyek újabb vizsgálatok szerint (Kovács K.) pl. a paramaeciumokat nem ölik meg, azonban érzékenységüket fokozzák a milieuban küszöb alatti concentratióban jelen lévő, ártalmas anyagokkal szemben és ezáltal vezetnek azok pusztulásához.

Die Bedeutung der retikuloendothelialen Speicherung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate vom Standpunkt der chemotherapeutischen Wirkung.

(Zusammenfassung der Resultate.)

Die Bedeutung des retikuloendothelialen Apparats (R. E.) bei dem Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica ist ein heute im Mittelpunkt des Interesses stehendes Problem. Es ist eine wichtige Frage, welche Rolle der charakteristischen Funktion der Zellen des R. E.: der Speicherung zukommt, denn teils ist es bekannt, teils wird angenommen, dass auch die fraglichen Chemotherapeutica im R. E. gespeichert werden. *Kritschewsky* ist entschieden der Ansicht, dass die chemotherapeutische Bedeutung des R. E. gerade in der Bildung R. E.-ialer Chemotherapeutica-Depots zu suchen ist.

Was die Arsenobenzole (Asb.) anlangt, konnte diese angenommene Speicherung im R. E. bisher noch nicht sichtbar gemacht bzw. gemessen daher also auch noch nicht unmittelbar bewiesen werden. Mit meinem histochemischen Asb. Nachweisverfahren gelingt nun dies alles tadellos. Die verschiedenen Asb.-Derivate zeigen bei Mäusen nach intravenöser Verabreichung — wie dies meine histochemischen Präparate einwandfrei beweisen — vom Standpunkt der Speicherung ein stark verschiedenes Verhalten. Nach Injektion der Dosis toler. ist bei:

Arsalyt keine Speicherung zu sehen.

Bei *Sulfoxylsalvarsan* und *Eparséno* erscheinen bloss eine minimale Asb.-Granulation im R. E.

Bei *Neosalvarsan* ist die R. E.-iale Speicherung gering, das Präparat wird aber von Mesenchymfasern stark gebunden.

Im R. E. (in der Leber, Milz, Niere, Nebenniere und im

Knochenmark) wird viel Asb. abgelagert: bei *Altsalvarsan*, noch mehr bei *Neosilbersalvarsan* und am meisten bei *Silbersalvarsan*, bei letzterem erreicht die Speicherung unerwartet hohe Grade. Bis zur Entleerung des R. E. vergehen oft ca. 20 Tage.

Da auf der anderen Seite auch bezüglich der antiparasitären Wirkung charakteristische Differenzen zu finden sind, suchte ich die Frage zu klären, wie die qualitativen und quantitativen Speicherdifferenzen die chemotherapeutische Wirkungsfähigkeit beeinflussen. Ich versuchte daher die mit der histochemischen Asb.-Reaktion erhaltenen Ergebnisse mit jenen in Einklang zu bringen, welche sich auf die chemotherapeutische Wirkung beziehen.

Es war mit der Möglichkeit zu rechnen, dass dem im R. E. gespeicherten Asb. eine besondere Aufgabe zukommt und dass das R. E. in Verbindung mit der Speicherung eine spezielle Rolle spielt. Von anderer Seite wurde nämlich angenommen, dass das Asb. im R. E. „aktiviert“ werde (*Jungenbluth, Feldtu. Schott*), bzw. umgekehrt, dass das Chemotherapeutikum dadurch wirke, dass es das R. E. als immunbiologischen Schutzzentrum „aktiviere“ (*Feldt*). Unter derartigen Bedingungen müsste die R. E.-iale Speicherung „eutherapeutisch“ wirken, da das Asb. in grossem Masse der Wirkung der Zellen und die Zellen der Wirkung des Asb. ausgesetzt wäre. Die spezielle Bedeutung der R. E.-Depots für die Wirkung der Pharmaka könnte auch darin zu suchen sein, dass diese nach dem Ausströmen aus dem R. E. in dem Blute der Kapillaren der R. E.-Organe in hoher Konzentration vorhanden sind u. infolge dessen kräftig auf die Parasiten einwirken können („fraktionierte Sterilisation“, die Annahme *Giemsa*-s zur Erklärung der antimalarischen Chininwirkung). Schliesslich kann es noch bei der Speicherung einfach durch die Belastung des R. E. (R. E.-Blockade) zu speziellen Wirkungen kommen.

Wie sich bei Mäuserekurrens feststellen lässt, übt hier das im R. E. gespeicherte Asb. keine spezielle Funktion aus, dem R. E. wieder kommt keine spezielle Funktion im Zusammenhange mit der sichtbaren Speicherung zu. *Die R. E.-iale Speicherung spielt bloss insofern bei der chemotherapeutischen Wirkung eine Rolle, als sie die Verteilungs- u. Konzentrationsverhältnisse im Körper modifiziert und die „innere Dosierung“ des*

Pharmakons determiniert. Bei Mäuserekurrens konnte ich keine Anzeichen dafür finden, dass die R. E.-iale Speicherung die anti-parasitäre Wirkung günstig beeinflusse. Ein Parallelismus zwischen R. E.-ialer Speicherung und Wirkung besteht also in diesem Sinne nicht. Bei dem maximal gespeicherten Silbersalvar-san findet man keine verstärkte Wirkung, absolut genommen ist gerade ein minimal gespeichertes Mittel am wirksamsten (Sulfoxyl-Salv.).

Prophylaktische Versuche mit Mäuserekurrens haben gerade im Gegenteil erwiesen, dass die R. E.-iale Speicherung ein dysprophylaktisches Moment bildet. Meine Versuche mit einem Sp. Duttoni Stamm an 70 Mäusen ergaben mit *Kolle* u. *Leupold* übereinstimmende Resultate. Von diesen Ergebnissen ist besonders hervorzuheben, dass bei maximalen Dosen:

1. *Silbersalvarsan* ist 48 h. p. inj. nicht mehr imstande eine Infektion und ihre Rezidive zu verhindern (intraperitoneale Impfung), obzwar zu diesem Zeitpunkt das R. E. noch voll mit Asb. ist.

2. So lange schützt auch das (nicht gespeicherte) *Arsalyt*, obzwar sein chemotherapeutischer Index bloss 1 : 1, 56 beträgt.

3. *Altsalvarsan* schützt längere Zeit als Silbersalv. (es wird aber in geringerem Grade gespeichert, als letzteres).

4. Die grösste prophylaktische Wirkung sieht man bei einem Derivat, welches bloss in minimalen Mengen in dem Gewebe gebunden wird: bei *Sulfoxyl-Salvarsan*. Es bietet 3 Tage absoluten Schutz, die Spirochäte erscheint überhaupt nicht im Blute, dann schützt es noch 6 Tage gegen Rezidive.

5. Im R. E. können beträchtliche Mengen von Asb. vorhanden sein dennoch kann es nicht nur zur Infektion kommen, sondern diese verläuft auch kaum anders als bei unbehandelten Tieren (Silber- und Neosilbersalv.).

6. Die prophylaktische Wirkung scheint nicht von der im Organismus vorhandenen gesamten Asb.-Menge abzuhängen, sondern von der freien nicht gebundenen Ars.-Menge.

Diese vergleichenden Ergebnisse gestatten die Annahme, dass *Asb.-Präparate, bei denen es zur R. E.-ialen Speicherung kommt, durch diese in der Ausübung der prophylaktischen Wirkung bei Mäuserekurrens gehindert werden.*

Die therapeutischen Indexe lassen darauf schliessen, dass

die R. E.-iale Speicherung nicht nur bei der Prophylaxe sondern auch bei der Behandlung schon vorhandener Infektionen die Heilwirkung ungünstig beeinflusse.

Die verhältnismässig auffallend geringe Wirkung der Silbersalvarsan führe ich auf ihre starke R. E.-iale Speicherung, die starke Wirkung des Sulfoxyl-Salv. hingegen auf dessen minimale Speicherung zurück.

Den dystherapeutischen Einfluss der R. E.-ialen Asb.-Speicherung verstehe ich auf folgende Weise: Das gespeicherte Asb. ist im R. E. in der Form eines Präzipitats, in ungelöstem Zustand, vorhanden. In ungelöstem Zustand kann es zu keiner spezifischen Wirkung kommen, daher kann die ungelöste Asb.-Masse auch keine chemotherapeutische Aktivität entfalten. *Von dem injizierten Asb. bleibt soviel, als im R. E. gespeichert wird, für die Dauer seines ungelösten Zustandes von der chemotherapeutischen Wirkung ausgeschaltet und nimmt ebenso wenig an der antiparasitären Aktion teil, wie wenn es ausserhalb des Organismus wäre.* Im ungelösten Zustande bedeutet das Salvarsan sowohl für den Organismus als auch für die Parasiten eine indifferente Masse. Ist der Grad der R. E.-ialen Speicherung gross, das Tempo der Ausscheidung aber langsam wie bei Silber-, Neosilber- und Altsalvarsan, dann ist ein grosser Teil des intravenös verabreichten Asb. lange Zeit hindurch seiner Wirkungsfähigkeit beraubt. Auf diese Weise ist also die Möglichkeit gegeben, dass die R. E.-iale Depot-Bildung die chemotherapeutische Heilwirkung *dystherapeutisch* beeinflusst.

Bei der *Trypanosomiasis* (Mäuse-Nagana) ist das Verhältnis zwischen der R. E.-ialen Speicherung und dem therapeutischen Wirkungswert anscheinend ein anderes, als bei Rekurrens. Gerade diejenigen Derivate, welche im R. E. maximal gespeichert werden (Silber- und Neosilber-Salv.) zeigen sich als besonders wirksam, während gerade Sulfoxyl-Salv. und Arsalyt, die in den Geweben minimal gebunden werden, auf die Mäusenagana (nach Kolle) wirkungslos bleiben. Die Verhältnisse scheinen also der Auffassung *Kritschewsky-s* zu entsprechen, ein kausaler Zusammenhang ist aber nicht erwiesen. In Ermangelung eines Nagana-Stammes konnte ich auf diese Frage nicht näher eingehen, obzwar ich sie entscheiden könnte; wie meine Untersuchungen nämlich zeigten, gelingt es bei Sil-

ber- und Altsalvarsan mittels Gelatine die R. E.-iale Speicherung auf Stunden hinaus zu hemmen, es wäre also möglich ein Experimentum crucis auszuführen.

Die dyschemotherapeutische Wirkung der Milzexstirpation (eventuell kombiniert mit der Blockade) hängt nicht mit der speichernden Funktion der R. E.-Zellen zusammen und die R. E.-Speicherung ist nicht die Vorbedingung der chemotherapeutischen Wirkung wie dies *Kritschewsky* annimmt. Für Mäuserekurrens gilt diese Annahme nicht, hier ist R. E.-iale Speicherung eher für die Parasiten günstig. Es erscheint daher wahrscheinlicher, dass der dyschemotherapeutische Effekt auf den Ausfall der immunbiologischen Funktion der Milz bzw. des R. E. zurückzuführen sei. Bevor noch die dyschemotherapeutische Wirkung bekannt gewesen wäre, wurde schon gezeigt, dass die Milzexstirpation in Bezug auf den Schutz gegen Infektionen gegebenen Falls eine ausgesprochen ungünstige Veränderung hervorruft (*Gonder u. Rodenwald, Tournade*). Ich halte es a priori für unwahrscheinlich, dass der dyschemotherapeutische Effekt aus ein anderes Blatt gehört. Eine einheitliche Auffassung ist möglich, wenn wir annehmen, dass sich die Wirkung der Chemotherapeutica mit den genannten Funktionen des R. E. kombiniert, dass sie z. B. diese Funktionen anfaucht, oder aber die Parasiten diesen Funktionen gegenüber sensibilisiert u. hierdurch die pathogene Existenz der Parasiten im Organismus bei intaktem R. E. unmöglich macht. Diese Auffassung lässt sich ebensogut mit den Tatsachen im Einklang bringen, welche für die Notwendigkeit einer Wechselwirkung zwischen Chemotherapeuticum und Parasiten sprechen, wie mit jenen Versuchsergebnissen, welche zeigten, dass die Wirkung durch die Unversehrtheit des R. E. bedingt ist. Ich verweise noch auf die Möglichkeit, dass Chemotherapeutica ähnlich wirken können, wie die Röntgen-Strahlen, welche nach neuen Untersuchungen (*Kovács*) z. B. Paramäcien zwar nicht töten, dagegen ihre Empfindlichkeit gegen schädliche Stoffe, welche sich im Milieu in einer unterhalb des Schwellenwertes gelegenen Konzentration befinden, steigern und dadurch ihren Tod herbeiführen.

Irodalom.

1. Ehrlich, P. u. C. A. Herter: Zeitschr. f. physiol. Chem., 1904. B. 41. S. 379.
2. Jancsó, N., jun: Deutsche med. Wochenschr., 1927. Nr. 27.
3. Jancsó, N., jun.: Arch. f. Zellforschung usw., 1928. B. 6.; megjelent alatt.
4. Kritschewsky, I. L. u. J. S. Meersohn: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1926. B. 47.
5. Feldt, A. u. A. Schott: Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., 1927. B. 107. H. 2.
6. Jungeblut, C. W.: Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., 1927. B. 107. H. 2.
7. Kritschewsky, I. L.: Centralbl. f. Bakt., Paras. u. Inf.-krankh. 1927. Orig., Beih. zu B. 104. S. 212.
8. Kritschewsky, I. L.: Über eine bisher noch unbekannte Funktion des r. e.-ialen Systems. Kézirat. Megjelent a Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1928. évf.-ában.
9. Kolle, W.: Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 43. S. 1177.
10. Giemsa, G.: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20.
11. Schlossberger, H.: Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien. 1924. B. 1. S. 19.
12. Stühmer, A.: Deutsche med. Wochenschr. 1927. Nr. 1. S. 11.
13. Feldt, A.: Klin. Wochenschr. 1928. Nr. 2. S. 73.
14. Giemsa, G.: Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 14. S. 574.
15. Tchapkewitch, L. M.: Biochem. Zeitschr. 1925. B. 164. S. 53.
16. Berthelm, A.: Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1912. S. 2130.
17. Karrer, P.: Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1913. Nr. 3. S. 515.
18. Simić, T. V.: Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. 1923. B. 99. S. 417.
19. Kurosu: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1927. B. 57. S. 77.
20. Gonder u. Rodenwald: Centralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf.-krankh. 1910. B. 54. S. 236.
21. Tournade (1911), idézve Mühlens után: Kolle—Wassermann: Handb. d. path. Mikroorg., II. Aufl. 1913. G. Fischer, Jena. Bd. 7. S. 903.
22. Kikuth, W.: Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 9. S. 407.
23. Plaut, F.: Klin. Wochenschr. 1928. Nr. 7. S. 301.
24. Mayer, M., W., Borchardt u. W. Kikuth: Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg. 1927. Beih. zu Nr. 4. d. 31. B.; Deutsche med. Wochenschr. 1927. Nr. 1. S. 9.
25. Kovács, K.: Internat. Radiotherapie. 1926—1927. B. 2. S. 828.

Mikrophotogrammok.

1. kép. Ember. (10 éves fiú.) Neosilbersalvarsan, visszerbe 2×10 cg., 17 és 7 órával a halál előtt. Veszetség esete. Máj. Szöveti arsenobenzol kémlés + haematoxylin festés. Szemcsés arsenobenzol-halmozódás a Kupfer-féle sejtekben.

2. kép. *Egér.* Neosilbersalvarsan visszerbe $\frac{1}{180}$ g. pro. 20 g. testsúly. Máj. 75 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzol kémzés. Arsenobenzol felhalmozódás a Kupffer-féle sejtekben.

3. kép. *Egér.* Eparseno (Pomaret 132) visszerbe $\frac{1}{250}$ g. pro. 20 g. testsúly. Vese. 24 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzolkémzés. Szemcsés kiválasztási kép a tubulus contortus I. ordinis-ekben.

4. kép. *Egér.* Neosilbersalvarsan visszerbe $\frac{1}{180}$ g. pro 20 g. testsúly. Mellékvese. 24 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzol kémzés. Szemcsés halmozódás a hajszálerek endotheljében.

5—7. kép. *Példák a vegyi szerkezet és a szervezetben való viselkedés vonatkozásainak feltüntetésére.*

5. kép. *Egér.* Salvarsan (dioxydiaminoarsenobenzolmononatrium) visszerbe $\frac{1}{280}$ g. pro 20 g. testsúly. Lép. 70 perccel a befecskendés után. Szöveti arsenobenzol kémzés. Nagyfokú halmozódás reticuloendothelialis elemekben. A felhalmozott arsenobenzol hatalmas gyűrűk alakjában a nyiroktüszőket veszi körül.

6. kép. *Egér.* Sulfiotreparsenan (dioxydiaminoarsenobenzoldimethansulfonsavasnatrium) visszerbe $\frac{1}{150}$ g. pro 20 g. testsúly. Lép 70 perccel a befecskendés után. Szöveti arsenobenzol kémzés. A sejtekben csak nyomokban mutatkozik arsenobenzol, de nagyfokú a lép stroma beivódása az arsenicaliával.

7. kép. *Egér.* Eparseno (cukorsalvarsan, készül salvarsanbasisból és szőlőcukorból). Visszerbe $\frac{1}{250}$ g. pro 20 g. testsúly. Lép 24 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzolkémzés. Kisfokú sejtes halmozódás a reticuloendothelben, a nyiroktüszők körül.

8. kép. *Egér.* Neosilbersalvarsan visszerbe $\frac{1}{180}$ g. pro 20 g. testsúly. Vese 24 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzolkémzés. Az I. rendű kanyarulatós csatornácskák finom fekete szemcsékkal vannak telve. Durva szemcsés halmozódás a glomerulus endothelsejtjeiben.

9.—10. kép. *Átáramoltatási kísérletek collargol-lal patkány májon.* Átáramoltatási idő $\frac{1}{2}$ óra.

9. kép. Collargol + Ringer-oldat. A collargol nagy részét lekötötték a máj hajszálerei. Az ezüst egyenletes bevonat alakjában a hajszálerek *bel-felületén* jelent meg.

10. kép. Collargol + Ringer-oldat + gelatina. Az ezüst ezúttal a *Kupffer-sejtek testébe bekebelezve* jelent meg.

11.—12. kép. *Salvarsannatrium megoszlása az egér májának belsejében befecskendés után különböző idő múlva.* Szöveti arsenobenzol-kémzés.

11. kép. 8 perccel a befecskendés után. Ebben a korai stádiumban kimondott phagocytosist még nem lehet látni: a salvarsan a hajszálerek belső felszínén felrakodva látható. A kép emlékeztet a 9. képen feltüntetett átáramoltatási kísérlet eredményére.

12. kép. $2\frac{1}{2}$ órával a befecskendés után. A salvarsan most már a csillagsejtek testébe bekebelezve látszik. A kép megfelel a 10. képen feltüntetett átáramoltatási kísérlet eredményének.

További illusztrációk (különösen mikrophotogrammok arsenobenzol

emboliákról a tüdőben és agyban) következő, jelenleg sajtó alatt álló dolgozataimban találhatók: *Bollettino dell' Istituto Sieroterapico Milanese*, 1928. évfolyam és *Zeitschrift f. die gesamte experimentelle Medizin* 1928. évfolyam.

Ezek a táblák a Gustáv Fischer—Jena kiadásában megjelenő Archiv. f. experimentelle Zellforschung 1928 évfolyamának VI. kötetéből vannak átvéve (Verhandlungen der Abt. für exper. Zellforschung des X. internat. Zoologenkongresses. N. Jancsó jun.: About the derivatives of arsenobenzene and the acid azo-stains and their similar distribution in the organism.)

Abbildungen.

Abb. 1. *Mensch*, (10 Jahre alter Knabe), intravenös „Neosilbersalvarsan“, je 10 cg 17 und 7 Stunden ante mortem (Lyssa). *Leber*. Histochemische Arsenobenzolreaktion + Haematoxylin. Salvarsanspeicherung in den *Kupfferschen* Sternzellen.

Abb. 2. *Maus*, „Neosilbersalvarsan“, intravenös $\frac{1}{180}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Leber*, 75 Stunden post inj. Histochemische Salvarsanreaktion. Speicherung in den *Kupfferschen* Zellen.

Abb. 3. *Maus* „Eparšeno“ (Pomaret 132), intravenös $\frac{1}{250}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Niere*, 24 Stunden post inj. Histochemische Arsenobenzolreaktion. Königes Ausscheidungsbild in den *Tubuli contorti* I.

Abb. 4. *Maus*, „Neosilbersalvarsan“, intravenös, $\frac{1}{180}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Nebenniere*, 24 Stunden post inj. Histochemische Arsenobenzolreaktion. Speicherung in den Endothelzellen.

Abb. 5—7. *Beispiele zur Demonstration der Beziehungen zwischen chemischen Konstitution und Verteilung.*

Abb. 5. *Maus*, „Salvarsan“ *Dioxydiaminoarsenobenzolmononatrium*. Intravenös, $\frac{1}{280}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Milz*. 70 Minuten post inj. Histochemische Arsenobenzolreaktion. Starke Speicherung in den reticuloendothelialen Elementen. Speicherungsringe um den Follikeln herum.

Abb. 6. *Maus*. „Sulfo-Treparsenan“. *Dioxydiaminoarsenobenzol-dimethansulfonsaures-Natrium*. Intravenös, $\frac{1}{150}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Milz*. 70 Minuten post inj. Fast keine Speicherung in den Zellen, aber starke Imbibition im Stroma. Histochemische Arsenobenzolreaktion.

Abb. 7. *Maus*. „Eparšeno“. (*Zuckersalvarsan*) (Hergestellt aus Salvarsanbase und Glykose). Intravenös, $\frac{1}{250}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Milz*. 24 Stunden post inj. Geringgradige reticuloendotheliale Speicherung. Histochemische Arsenobenzolreaktion.

Abb. 8. *Maus*. „Neosilbersalvarsan“. Intravenös, $\frac{1}{180}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Niere*. 24 Stunden post inj. Histochemische Arsenobenzolreaktion. Die *Tubuli contorti* I. sind mit feinen schwarzen Körnchen gefüllt. Grobkörnige Speicherung in den Endothelzellen des Glomerulus.

Abb. 9—10. *Kollargol-Durchströmungs-Versuche an Rattenlebern*. Durchströmungs-Zeit: 0.5 Stunde.

Abb. 9. Kollargol + Ringerlösung. Ein grosser Teil des Kollargols

wird von der Leber zurückgehalten. Das Silber erscheint als gleichmässiger Beschlag an der *Innenwand* der Kapillaren.

Abb. 10. Kollargol + Ringerlösung + *Gelatine*. Das Silber findet sich im *Inneren* der Kupfer-Zellen phagocytiert vor.

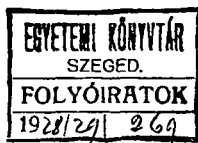
Abb. 11—12. *Verteilung des Präparates „Salvarsannatrium“ in der Leber von Mäusen*. Histochemische Arsenobenzolreaktion.

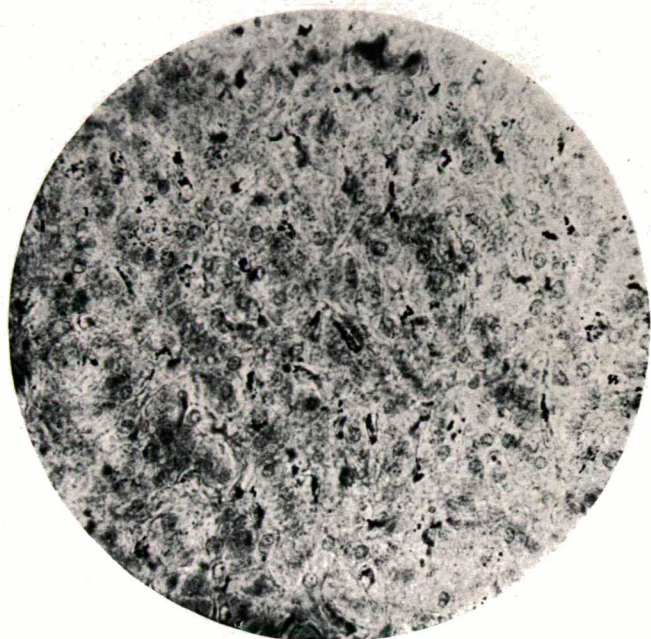
Abb. 11. 8 Minuten post inj. In diesem frühen Stadium ist noch keine ausgesprochene Phagocytose vorhanden; das Salvarsan ist an der *Innenwand* der Kapillaren abgelagert zu finden.

Abb. 12. 2-5 Stunden post inj. Das Salvarsan findet sich im *Inneren* der *Sternzellen* phagocytiert vor.

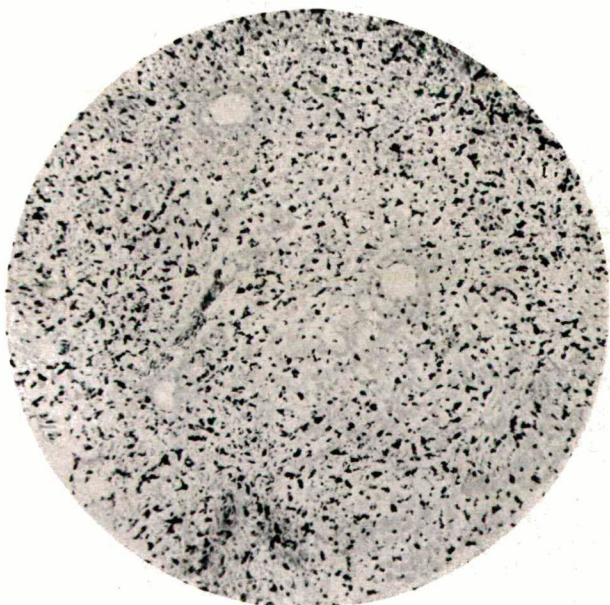
Weitere Abbildungen (insbesondere Mikrophotographien der Arsenobenzol-Embolien in der Lunge, im Gehirn) sind in meiner, unter Druck befindlichen Arbeit in der „*Zeitschrift f. d. gesamte experim. Medizin*“ zu finden.

Diese Tafeln sind aus dem „*Archiv für experimentelle Zellforschung*“ übernommen, Verlag von Gustav Fischer, Jena. (Bd. VI., 1928, Verhandlungen der Abt. für exper. Zellforschung des X. internat. Zoologerkongresses. — N. Jancsó jun.: About the derivatives of arsenobenzene and the acid azo-stains and their similar distribution in the organism.)





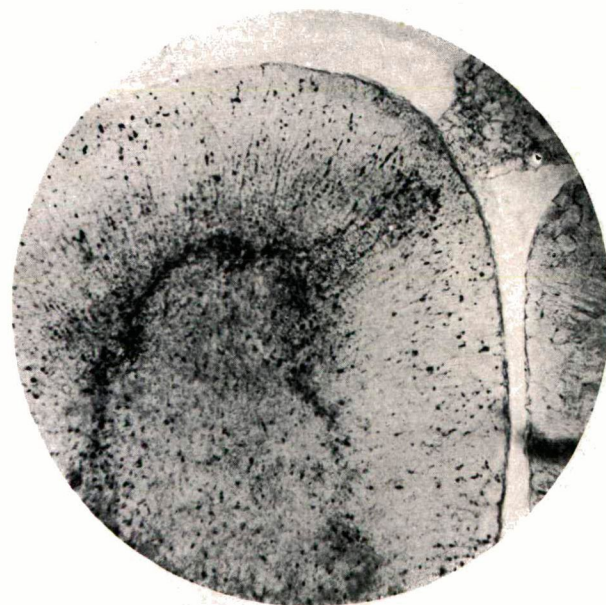
1



2



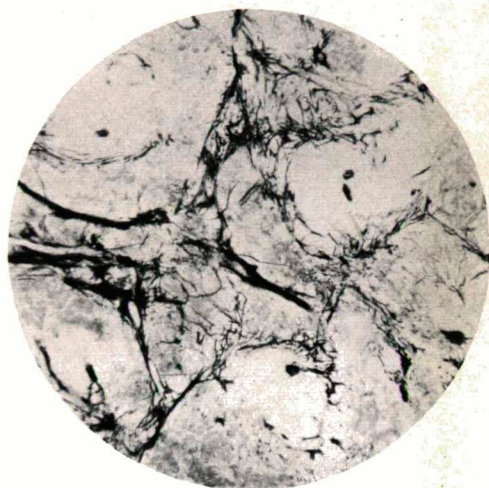
3



4



5



6



7



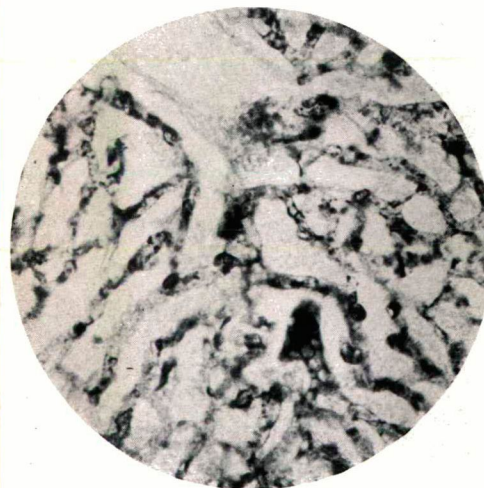
8



9



10



11



12